

UNIVERSIDAD PABLO DE OLAVIDE

Facultad de Ciencias Experimentales

Departamento de Fisiología, Anatomía y Biología Celular



Efectos de la privación de sueño sobre las oscilaciones cerebrales asociadas a la codificación y consolidación de la memoria asociativa

Tesis Doctoral

presentada por

Esther Alberca Reina

Dirigida por

Dra. Mercedes Atienza Ruiz

Dr. José Luis Cantero Lorente

Sevilla, 2015



Dña. Mercedes Atienza Ruiz y D. José Luis Cantero Lorente, ambos Profesores Titulares del área de Fisiología, del Departamento de Fisiología, Anatomía y Biología Celular, perteneciente a la Facultad de Ciencias Experimentales de la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla,

CERTIFICAN:

Que Dña. Esther Alberca Reina ha realizado bajo su dirección el presente trabajo de Tesis titulado "*Efectos de la privación de sueño sobre las oscilaciones cerebrales asociadas a la codificación y consolidación de la memoria asociativa*". Este trabajo reúne las condiciones académicas exigidas para optar al Grado de Doctor por la Universidad Pablo de Olavide, de Sevilla.

Y para que así conste, firmamos el presente documento en Sevilla, a 28 de abril de 2015

Fdo.: Dra. Mercedes Atienza Ruiz

Fdo.: Dr. José Luis Cantero Lorente

Fdo.: Esther Alberca Reina

A Esther y Miguel

Agradecimientos

La sensación de enfrentarte a un folio en blanco una vez más. Esta vez para agradecer a las personas que han hecho posible esta tesis. Para mí será difícil hacer esto, porque la tesis ha sido mi día a día, mi fin y mi camino durante mucho tiempo, por lo que debería incluir aquí a las personas que me han acompañado en este largo intervalo de tiempo y han hecho posible que lo llevara a término. Han sido muchas las personas que han empatizado conmigo, que me han apoyado de alguna forma y han apostado por esta tesis. Es muy difícil para mí nombrar a cada una de ellas, de manera somera y presentable para un documento público, sin caer en la intensidad y sentimiento que me provocan, amenazando el pudor y la legibilidad de este texto. Así que me abstengo de incluir nombres, cada uno sabe dónde colocarse.

Para empezar, gracias por colaborar con el proyecto. Gracias a todos los participantes sin los cuales este estudio jamás hubiera sido posible. Me ha encantado compartir tantas noches de sueño y no sueño con muchas personas encantadoras y curiosas, así como tener la suerte de ser testigo de los comienzos de la carrera investigadora de alumnos estupendos en el laboratorio.

Gracias a las dos personas de las que nació esta idea, y que han contado conmigo para desarrollar el proyecto. Mis directores de tesis, que me han dado no una, sino muchas oportunidades para llegar hasta aquí. Me han hecho ver hasta dónde puede llegar una persona, a franquear límites y a conocerme como persona y como científica.

Gracias a mis compañeros de laboratorio, y por tanto, de vida. Desde el inicio, hace ya años, he tenido la gran suerte de compartir mi tiempo con personas maravillosas, que han hecho de mis días más grises (cuando podía ver el cielo) mañanas de sol.

Dar las gracias a mi familia, en mayúsculas. Dicen que no se elige la familia, pero yo lo hubiera hecho. Incondicionales, perpetuos, y eternos. Como un faro, como el 112, como un equipo de salvamento.

A los que sí elegí, parece que lo hice muy bien. Mis amigos del alma. Tanto los que aún quedan en España como los que están fuera. Para lo bueno y para lo malo. Compañeros de miserias y de glorias. La verdad es que con ellos en mi equipo, me creo capaz de cualquier cosa.

Y doy gracias al destino, al azar, o a las probabilidades que me han hecho vivir trozos de este camino, más largos o más cortos, con personas muy especiales, únicas e inolvidables.

A todas, gracias.

"[...] and like our body would fall apart if the atoms did not attract each other, our consciousness would fall apart into as many pieces as moments there are without the binding power of memory".

Hering, 1921

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	1
ÍNDICE DE FIGURAS	4
ÍNDICE DE TABLAS	5
1. RESUMEN	9
2. INTRODUCCIÓN	13
2.1. El sueño como fenómeno vinculado a la cognición	15
2.2. Papel del sueño en los procesos de memoria	20
2.2.1. <i>Papel del sueño en los procesos de consolidación: modelo clásico de consolidación de la memoria (CCM)</i>	25
2.2.1.1. Mecanismos responsables de la consolidación a nivel de sistema	28
2.2.1.1.1. <i>Mecanismos implicados en la reactivación de las nuevas memorias</i>	28
2.2.1.1.2. <i>Mecanismos implicados en la transferencia desde el hipocampo a la neocorteza</i>	31
2.2.1.2. Mecanismos responsables de la consolidación sináptica	34
2.2.2. <i>Papel del sueño en los procesos de consolidación: modelos alternativos al modelo clásico de consolidación de la memoria</i>	35
2.2.2.1. Revisión del supuesto I del modelo CCM: “cuando la memoria se consolida, el hipocampo deja de ser necesario para acceder a la misma”	36
2.2.2.2. Revisión del supuesto II del modelo CCM: “el flujo de información entre hipocampo y neocorteza sigue caminos opuestos en vigilia y sueño”	40
2.2.3. <i>Papel del sueño en los procesos de codificación: teoría de la homeostasis sináptica</i>	42
3. PLANTEAMIENTO, OBJETIVOS E HIPÓTESIS	49
3.1. Objetivo 1: Evaluar si los efectos de la restricción de sueño en la noche post-entrenamiento sobre la memoria asociativa dependen de que exista o no una relación semántica congruente entre los ítems.	49
3.2. Objetivo 2: Evaluar el efecto de la restricción de sueño en la noche pre-entrenamiento sobre los mecanismos neurales asociados a la codificación y recuperación de la memoria asociativa.	51
4. MATERIALES Y MÉTODOS	59
4.1. Sujetos	59
4.2. Estímulos	60
4.3. Paradigma experimental	62
4.3.1. <i>Fase de entrenamiento</i>	62
4.3.2. <i>Fases de reconocimiento</i>	65
4.4. Protocolo experimental	67
4.5. Análisis del comportamiento	69

4.5.1. <i>Índices de los niveles de alerta/atención durante la fase de entrenamiento</i>	69
4.5.2. <i>Índices de memoria</i>	70
4.5.3. <i>Análisis estadísticos del comportamiento</i>	72
4.6. Protocolo de registro y análisis de las oscilaciones cerebrales	72
4.6.1. <i>Registros EEG</i>	72
4.6.2. <i>Pre-procesamiento de la señal EEG</i>	73
4.6.3. <i>Análisis tiempo-frecuencia de las oscilaciones EEG</i>	76
4.6.3.1. Aplicación de la transformada wavelet y extracción de la potencia espectral del EEG	76
4.6.3.2. Análisis estadístico a nivel de electrodo	78
4.6.4. <i>Estimación de los generadores del EEG</i>	80
4.6.4.1. Procedimiento para extraer la información de fase	81
4.6.4.2. Procedimiento para extraer la matriz de covarianza	82
4.6.4.3. Cálculo de la matriz <i>leadfield</i>	82
4.6.4.4. Aplicación del filtrado espacial con <i>beamformer</i>	83
4.6.4.5. Reconstrucción de las fuentes generadoras al dominio del tiempo	84
4.6.4.6. Estadística aplicada sobre las imágenes obtenidas con <i>beamforming</i>	84
4.6.4.7. Estadística aplicada sobre las reconstrucción temporal de los generadores obtenidos con <i>beamforming</i>	86
5. RESULTADOS	89
5.1. Resultados comportamentales	89
5.1.1. <i>Efectos de la restricción de sueño sobre la somnolencia subjetiva</i>	89
5.1.2. <i>Efectos de la restricción de sueño sobre los índices de atención y comportamiento en las tareas de entrenamiento e interferencia</i>	90
5.1.3. <i>Aciertos y falsas alarmas en las pruebas de memoria</i>	91
5.1.4. <i>Índices de reconocimiento en las pruebas de memoria</i>	92
5.1.4.1. Efecto de la restricción de sueño aplicada en la noche pre-entrenamiento	92
5.1.4.2. Efecto de la restricción de sueño aplicada en la noche post-entrenamiento	94
5.1.5. <i>Tiempos de reacción en las pruebas de memoria</i>	95
5.2. Resultados electrofisiológicos	97
5.2.1. <i>Fase de entrenamiento</i>	97
5.2.1.1. Resultados a nivel de sensor (electrodos)	97
5.2.1.2. Resultados a nivel de generadores	99
5.2.1.2.1. <i>Efectos principales y de interacción</i>	99
5.2.1.2.2. <i>Correlación con los índices de memoria</i>	102
5.2.2. <i>Fase de memoria</i>	107
5.2.2.1. Resultados a nivel de superficie (electrodos)	107
5.2.2.2. Resultados a nivel de generadores	110

5.2.2.2.1.	<i>Efectos principales y de interacción</i>	110
5.2.2.2.2.	<i>Correlación con los índices de memoria</i>	116
6.	DISCUSIÓN	123
6.1.	Efectos de la restricción de sueño en la noche pre- y post-entrenamiento sobre el reconocimiento de las memorias congruentes e incongruentes	124
6.1.1.	<i>La restricción de sueño no modificó el efecto de la congruencia sobre la memoria</i>	125
6.1.2.	<i>La restricción de sueño aplicada en la noche pre y post-entrenamiento tuvo un efecto desigual sobre las memorias incongruentes</i>	128
6.2.	La restricción de sueño en la noche pre-entrenamiento dificulta la codificación basada en aspectos semánticos y la activación de mecanismos ejecutivos	130
6.3.	La restricción de sueño en la noche pre-entrenamiento facilita la recuperación de los aspectos visoperceptivos en detrimento de los aspectos semánticos y episódicos	135
6.4.	El grupo PS_{Pre-E} activa mecanismos prefrontales durante la recuperación de las caras congruentes para compensar déficits semánticos	139
6.5.	Los cambios homeostáticos asociados a la restricción de sueño como potenciales responsables de los efectos sobre la formación de la memoria	143
6.6.	Limitaciones metodológicas	146
7.	CONCLUSIONES	151
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	155
9.	ANEXOS	177
9.1.	Anexo I. Cuestionario de sueño	177
9.2.	Anexo II. Diario de sueño	
9.3.	Anexo III. Artículo	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Estructura del sueño en humanos y aves.	17
Figura 2.	Hipnograma de una noche de sueño de una persona joven.	18
Figura 3.	Sistemas de memoria declarativa y no declarativa.	21
Figura 4.	Procesos seriales y paralelos que se suceden en la formación de la memoria declarativa.	23
Figura 5.	Modelo clásico de consolidación de la memoria (CCM).	27
Figura 6.	Representación esquemática de cómo la reactivación durante el sueño podría determinar la memoria de un estímulo.	30
Figura 7.	Relación temporal entre la actividad de husos y las ondas ultralentas registradas durante el SOL.	32
Figura 8.	Mecanismos neurales que sustentan la consolidación durante el SOL.	33
Figura 9.	Ensayos correspondientes a las fases de entrenamiento y reconocimiento.	65
Figura 10.	Protocolo experimental.	68
Figura 11.	Protocolo de análisis de las oscilaciones EEG.	75
Figura 12.	Efecto de la restricción de sueño en la noche pre-entrenamiento sobre la memoria asociativa.	93
Figura 13.	Efecto de la restricción de sueño en la noche post-entrenamiento sobre la memoria asociativa.	95
Figura 14.	Espectrogramas de la actividad EEG asociada a la codificación exitosa de las asociaciones durante la fase de entrenamiento.	98
Figura 15.	Mapas estadísticos no paramétricos derivados de la comparación de las dos condiciones de congruencia.	101
Figura 16.	Diferencias de grupo en lo que respecta a la relación entre la diferencia de potencia de theta entre congruencia e incongruencia y la <i>d' semántica</i> .	104
Figura 17.	Relación entre la potencia de theta normalizada y diferentes índices de reconocimiento.	105
Figura 18.	Espectrogramas de la actividad EEG asociada a la recuperación exitosa de las asociaciones durante la fase de memoria en la sesión 1.	108
Figura 19.	Efecto de la restricción de sueño sobre la actividad EEG asociada a la recuperación exitosa de las asociaciones durante la prueba de memoria en la sesión 1.	109
Figura 20.	Mapas estadísticos no paramétricos resultantes de comparar los dos grupos en la fase de reconocimiento.	112
Figura 21.	Mapas estadísticos no paramétricos asociados al contraste de la congruencia en la fase de reconocimiento.	114
Figura 22.	Relación entre la potencia de delta/alfa y la <i>d' semántica</i> .	116
Figura 23.	Relación entre la potencia de delta/alfa y la <i>d' asociativa</i> en la fase de reconocimiento.	119
Figura 24.	Características de los esquemas previos de conocimiento.	126

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Perfil demográfico, parámetros de sueño y de somnolencia de los diferentes grupos.	89
Tabla 2.	Índices comportamentales ($\text{media} \pm \text{DT}$) obtenidos por los diferentes grupos durante la fase de entrenamiento y tarea de interferencia.	90
Tabla 3.	Resultados ($\text{media} \pm \text{DT}$) de la tasa de aciertos y de falsas alarmas durante la tarea de reconocimiento en las sesiones 1 (con interferencia previa) y 2 (sin interferencia previa).	91
Tabla 4.	Media (DT) para los TR obtenidos durante la tarea de reconocimiento en las sesiones 1 (con interferencia previa) y 2 (sin interferencia previa).	96
Tabla 5.	Vóxeles cuya potencia de theta fue significativamente mayor para las caras incongruentes que para las congruentes durante la fase de entrenamiento.	100
Tabla 6.	Vóxeles en los que la diferencia en la potencia de theta entre la condición de congruencia e incongruencia durante la fase de entrenamiento correlacionó con la d' <i>semántica</i> derivada de la prueba de reconocimiento en la sesión 1.	103
Tabla 7.	Relación entre la potencia de theta normalizada durante la fase de entrenamiento y diferentes índices de reconocimiento derivados de la fase de reconocimiento en la sesión 1.	106
Tabla 8.	Vóxeles en los que la desincronía de alfa durante la prueba de reconocimiento fue mayor en el grupo control que en el grupo PS _{Pre-E} .	110
Tabla 9.	Vóxeles cuya potencia de delta durante la prueba de reconocimiento fue mayor para las caras codificadas en condiciones de congruencia que de incongruencia.	115
Tabla 10.	Vóxeles cuya diferencia de potencia de delta/alfa entre ensayos congruentes e incongruentes durante la prueba de reconocimiento correlacionó con la d' <i>semántica</i> a nivel comportamental en el grupo control y PS _{Pre-E} .	117
Tabla 11.	Vóxeles cuya potencia de delta o alfa en la prueba de reconocimiento correlacionó con la d' <i>asociativa</i> .	118

1. RESUMEN

1. RESUMEN

El sueño juega un papel crucial en la formación de nuevas memorias. Es por ello que las alteraciones del sueño, ya sea por una patología o por factores ambientales, se asocian a un deterioro en los procesos que subyacen a la adquisición, consolidación y recuperación de la memoria. No está claro, sin embargo, que la falta de sueño afecte a todos estos procesos de la misma manera. De hecho, estudios recientes han mostrado que la consolidación podría iniciarse durante la vigilia previa al sueño, siempre que el individuo disponga de conocimiento relacionado con la nueva información adquirida, ya que ello facilitaría la integración de esta información con memorias pre-existentes. Dicha integración parece depender en mayor medida de la actividad de la corteza prefrontal medial y en menor grado de la actividad del hipocampo, estructura esta última especialmente vulnerable a la privación de sueño. Por lo tanto, la magnitud de los efectos causados por la pérdida de sueño podría venir determinada por el grado de implicación del hipocampo en la adquisición del nuevo material.

El presente trabajo de Tesis trata de evaluar esta hipótesis, manipulando el conocimiento previo a través de la congruencia semántica. Durante la fase de entrenamiento, se presentaron pares de caras de personajes famosos con profesiones idénticas (congruencia semántica) o diferentes (incongruencia semántica). Basándonos en la hipótesis de que la codificación de la asociación entre las caras incongruentes es más dependiente del hipocampo, se espera que los sujetos privados de 4 h de sueño en la noche pre-entrenamiento (PS_{Pre-E}) presenten más dificultades para reconocer las caras incongruentes que aquellos privados de 4 h de sueño en la noche post-entrenamiento (PS_{Post-E}). En este último caso, el recuerdo debería ser similar en las condiciones de congruencia e incongruencia semántica, ya que los procesos de consolidación durante el sueño no difieren en función de que las memorias sean más o menos dependientes del hipocampo.

La memoria se evaluó en dos sesiones en dos días consecutivos. En el primero de ellos, después de una tarea de interferencia similar a la presentada en la fase de entrenamiento. Los efectos de la restricción de sueño solo fueron evidentes en la segunda sesión. La memoria de las caras incongruentes disminuyó en el grupo PS_{Pre-E} , pero inesperadamente, mejoró en el grupo PS_{Post-E} . Estos resultados sugieren que la interferencia podría haber ejercido un menor efecto sobre la memoria de reconocimiento en este último grupo, dada la vulnerabilidad del proceso de codificación a la privación de sueño.

Aunque los niveles de reconocimiento mostrados por el grupo control y el grupo PS_{Pre-E} fueron comparables en la primera prueba de memoria, los cambios mostrados en las oscilaciones EEG sugieren que ambos grupos utilizaron diferentes estrategias cerebrales durante la codificación y posterior recuperación. Así, una mejor memoria de reconocimiento se acompañó de una mayor activación (incremento de la potencia espectral de las oscilaciones theta; 4-7,5 Hz) de áreas laterales y mediales de la corteza prefrontal durante la codificación en el grupo control, y del cíngulo posterior en el grupo PS_{Pre-E}. Estos resultados confirman que los procesos de codificación son más dependientes de las relaciones semánticas en el primer grupo y de las episódicas en el segundo. Durante la recuperación, ambos grupos difirieron no solo en la activación del circuito frontotemporoparietal implicado en la memoria semántica y episódica (disminución de la potencia espectral de las oscilaciones alfa en el grupo PS_{Pre-E}; 8-12 Hz), sino que además el reconocimiento en el grupo PS_{Pre-E} requirió de una mayor activación de regiones occipitales y prefrontales (disminución de la potencia de alfa y aumento de la potencia de delta, 0,1-3,5 Hz, respectivamente). Estos resultados sugieren que el grupo PS_{Pre-E} activa mecanismos perceptivos y ejecutivos adicionales, probablemente para compensar el déficit semántico y episódico provocado por la restricción de sueño.

Tomados en conjunto, los resultados del presente trabajo muestran que una restricción de 4 h de sueño es suficiente para alterar los procesos de codificación y posterior recuperación de la memoria, además de producir una merma significativa en la capacidad para integrar información, quizás como resultado de la dificultad para activar los mecanismos de acceso a la información semántica. Todo ello podría dificultar la descontextualización y semantización de la memoria y, por ende, afectar a la perdurabilidad de los recuerdos.

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

Son muchos los investigadores que han visto en el periodo de sueño una ventana temporal óptima para la consolidación de nuevas memorias (e.g., Abel *et al.* 2013; Diekelmann *et al.* 2009; Maquet 2001; Stickgold & Walker 2005, 2013). El término consolidación fue introducido por primera vez por Müller y Pilzecker en 1900 (citado en Lechner *et al.* 1999) para indicar que las memorias pueden cambiar a lo largo del tiempo, pasando de un estado lábil a uno más sólido y duradero. En la actualidad, utilizamos el término consolidación para referirnos a aquellos procesos que transforman una memoria recién adquirida, y que es inicialmente lábil y por tanto vulnerable a posibles interferencias, en representaciones más estables que terminan integrándose con otras memorias previas. Estos procesos suponen, por una parte, la reactivación espontánea (o inducida por la presencia de un estímulo) de la actividad neural que tuvo lugar durante el primer encuentro con el evento que posteriormente deberá ser recordado y, por otra, la transferencia de la información reactivada durante la codificación a diferentes regiones de la neocorteza para que pueda integrarse con otras memorias. De esta forma se consigue que, con el paso del tiempo, la recuperación de las memorias dependa cada vez menos de las regiones implicadas inicialmente en la codificación. El hecho de que la codificación y la consolidación ocurran en dos estados cerebrales tan antagónicos como la vigilia y el sueño, respectivamente, en principio impediría que ambos procesos puedan interferirse entre ellos (Diekelmann & Born 2010).

Diversos estudios realizados en los últimos años sugieren, sin embargo, que la consolidación de la memoria no es un fenómeno que ocurre exclusivamente durante el sueño (Axmacher *et al.* 2009). Este fenómeno también puede iniciarse mientras estamos despiertos, sobre todo, si existe un conocimiento previo en el que dicha memoria pueda integrarse fácilmente. En estos casos, la consolidación se produce muy rápidamente (Tse *et al.* 2007). Estas evidencias han conducido a la hipótesis de que el sueño podría jugar un papel específico en los procesos de memoria, afectando de forma muy particular a la codificación que tiene lugar durante el periodo

de adquisición y, en consecuencia, a la posterior consolidación. En favor de esta hipótesis, diferentes estudios han observado que las alteraciones de la estructura del sueño de la noche previa a la adquisición, ya sean realizadas de forma experimental (Drummond *et al.* 2000; Yoo *et al.* 2007b; Van Der Werf *et al.* 2009, 2011) o como consecuencia del envejecimiento (Mander *et al.* 2013), inciden negativamente sobre los procesos de codificación y consolidación. En particular, los resultados apuntan a que durante la codificación disminuye la actividad del hipocampo (Yoo *et al.* 2007b), siempre y cuando se codifique información de carácter episódico (Van Der Werf *et al.* 2009, 2011); mientras que durante la fase de reconocimiento, tras el periodo de consolidación correspondiente, aumenta la actividad del hipocampo y disminuye la conectividad funcional entre el hipocampo y la corteza prefrontal medial (Mander *et al.* 2013).

Aunque las evidencias que relacionan el sueño con la codificación son todavía escasas, apuntan, por una parte, a que el sueño podría jugar un papel específico en dicho proceso; y por otra, que este efecto estaría, en todo caso, relacionado con la necesidad de activar estrategias asociativas en las que el hipocampo juega un papel determinante. El presente trabajo de tesis pretende arrojar más luz sobre esta cuestión manipulando la congruencia semántica entre los ítems que conforman el evento episódico. Un estudio reciente realizado con resonancia magnética funcional (RMf) en humanos ha mostrado que cuanto mayor es el grado de congruencia semántica entre los ítems del evento episódico durante la codificación menor es la actividad del hipocampo y mayor la actividad de la corteza prefrontal medial, lo que correlaciona con una mejor memoria de los eventos congruentes que de los incongruentes (van Kesteren *et al.* 2013). Si efectivamente la codificación en condiciones de congruencia depende en mayor medida de la corteza prefrontal medial que del lóbulo temporal medial, y si las alteraciones del sueño en la noche previa a la codificación afectan en mayor medida a la activación del circuito hipocampal, la restricción del período de sueño en la noche previa a la codificación solo debería afectar, o afectar principalmente, a la memoria de los eventos incongruentes. Este efecto debería verse asimismo acompañado de cambios funcionales en los circuitos corticales tanto durante la codificación como durante la posterior recuperación de la memoria, hecho que investigaremos a partir de las oscilaciones corticales registradas con el

electroencefalograma (EEG), una técnica no invasiva que permite evaluar de forma directa la actividad neural y por tanto estudiar la dinámica funcional de las diferentes regiones corticales implicadas en cada proceso.

Antes de abordar en detalle los objetivos e hipótesis del presente trabajo de Tesis, se hará una revisión detallada de la literatura científica que ha aproximado experimentalmente la relación entre el sueño y la cognición en general, y entre el sueño y los procesos de adquisición y consolidación, en particular; hecho que ha conducido a la formulación de dos hipótesis sobre la función del sueño en los procesos de memoria: la hipótesis de la consolidación de la memoria (Buzsáki 1989; Frankland & Bontempi 2005; Marr 1971; McClelland *et al.* 1995; Squire & Alvarez 1995) y la hipótesis de la homeostasis sináptica (Tononi & Cirelli 2003, 2006). Estas dos hipótesis, lejos de reflejar posicionamientos antagónicos, ofrecen interpretaciones distintas de una misma realidad, aunque, como se detallará, la hipótesis de la homeostasis sináptica, además de explicar un abanico más amplio de resultados otorga al sueño un papel específico en la formación de la memoria.

2.1. El sueño como fenómeno asociado a la cognición

El sueño es un proceso fisiológico reversible que actúa a todos los niveles de la jerarquía biológica del organismo, desde el nivel celular hasta el nivel de sistema. A pesar de mantenerse a lo largo de la evolución, se sigue ignorando cuál es su función específica y universal. El estado funcional del cerebro dormido se aparta mucho de lo que intuitivamente podría inferirse a partir del comportamiento que muestra un organismo mientras duerme. La actividad neuronal durante el sueño está perfectamente organizada e implica a una extensa red de sistemas que no solo se ocupa de mantener las funciones vegetativas, sino también procesos cerebrales relacionados con diversas funciones cognitivas.

Los patrones de actividad cerebral que muestra el cerebro durante el sueño guardan una estrecha relación con la actividad llevada a cabo en la vigilia previa al sueño, de manera que no

afecta a todo el cerebro por igual, ni siquiera a toda la neocorteza de forma homogénea, sino que incide de forma específica sobre las sinapsis más utilizadas durante el periodo de vigilia anterior (Krueger *et al.* 1995). No es de extrañar, por tanto, que a partir de los resultados derivados de diversos estudios se conceptualice al sueño como un proceso local, cuya actividad, depende no solo del estado de activación cerebral característico de la fase del sueño en la que se encuentra el organismo, sino también de la actividad realizada en el estado de vigilia inmediatamente anterior (Cantero *et al.* 2002; Kattler *et al.* 1994; Krueger *et al.* 2008). En consecuencia, podría decirse que los patrones de actividad cerebral generados durante el sueño son el resultado de la relación existente entre la vigilia y el sueño.

La arquitectura del sueño, también denominada macroestructura, se vuelve más heterogénea y compleja conforme se avanza en la escala evolutiva. En aves y mamíferos se distingue entre sueño intermitente, sueño de ondas lentas (SOL), y sueño con movimientos oculares rápidos (MOR) (Hobson 1989). En humanos, el sueño intermitente se divide a su vez en 2 fases que caracterizan el comienzo del sueño, y que se diferencian en función de los patrones de actividad cerebral, ocular y muscular (Rechtschaffen & Kales 1968). En la fase 1 del sueño, el ritmo alfa (8-13 Hz) continuo, típico de la vigilia relajada con ojos cerrados, se vuelve intermitente simultáneamente a la aparición de los movimientos oculares lentos que caracterizan al período de somnolencia. Esta fase culmina con la presencia de actividad theta (4-7,5 Hz) y la aparición de ondas del vértex. En la fase 2 del sueño, predominan los husos de sueño¹ y los complejos K², dos de los fenómenos electrofisiológicos más estudiados durante el sueño por su relación con los procesos de memoria y con el binomio procesamiento de la estimulación externa-inhibición sensorial mientras dormimos.

1 Husos de sueño: actividad neuronal rítmica con frecuencias entre 10 y 15 Hz y una duración de 0,5-2 segundos. Este evento fásico del sueño resulta de la interacción entre las neuronas GABAérgicas del núcleo reticular talámico (que funcionan como marcapasos) y proyecciones tálamo-corticales glutamatérgicas que median su propagación a la corteza cerebral (Steriade *et al.* 1985), principalmente a regiones centro-parietales (Zeitlhofer *et al.* 1997), y cuya función parece relacionada con la plasticidad sináptica.

2 Complejo K: onda lenta bifásica, con una primera parte negativa de marcada pendiente y gran amplitud seguida de un componente positivo. La duración mínima es de 0,5 segundos, siendo mayor si se registra en el área del vértex. Aunque aparecen espontáneamente en la fase 2 del sueño también pueden ser provocados por estímulos auditivos. Reflejan los potenciales de membrana de neuronas corticales que oscilan entre un estado de alta excitabilidad (deflexión positiva) y uno de hiperpolarización (deflexión negativa) (Amzica & Steriade 1998).

En el panel izquierdo de la Figura 1 se muestra un ejemplo de cada una de las fases del sueño en humanos, mientras que en el panel derecho pueden observarse las similitudes encontradas en el sueño de aves, concretamente en el sueño del diamante mandarín (*Taeniopygia guttata*) (Low *et al.* 2008).

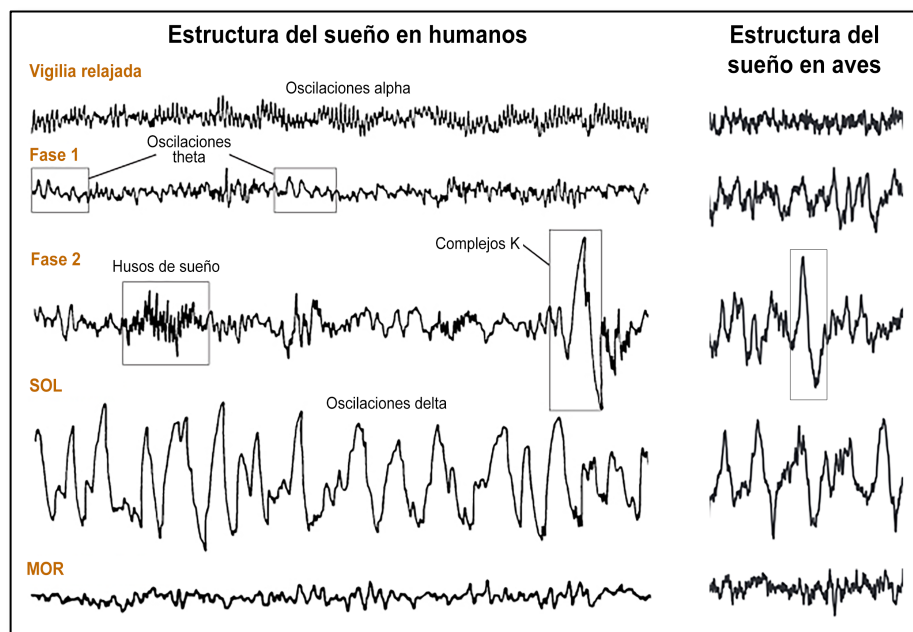


Figura 1. Estructura del sueño en humanos y aves. En el caso de las aves (derecha), se muestran algunos elementos del sueño que muestran gran similitud con los observados en mamíferos y humanos (izquierda), como los complejos K y las ondas lentas del SOL. A diferencia de los humanos, no es posible distinguir entre fase 1 y 2 en el sueño de otros mamíferos y aves. La principal diferencia entre aves y mamíferos es que los primeros no muestran husos de sueño. La figura de los registros de sueño en aves se ha modificado de Low *et al.* (2008).

El SOL en humanos comprende las fases 3 y 4, caracterizadas por ondas de gran amplitud y baja frecuencia (ritmo delta: 0,1-3,5 Hz) que reflejan un estado de elevada sincronía del sistema tálamo-cortical (Amzica & Steriade 1995). Aunque menos evidentes, los husos de sueño también están presentes en esta fase del sueño, y sus relaciones de sincronización con las ondas lentas podrían jugar un papel importante en los procesos de memoria (e.g., Bergmann *et al.* 2012; Huber *et al.* 2004; Mölle *et al.* 2004, 2009, 2011). Por último, el sueño MOR se caracteriza por una actividad cortical desincronizada y de baja amplitud, similar a la

actividad EEG del estado de vigilia activa, acompañada de movimientos oculares rápidos y atonía muscular (Jouvet *et al.* 1959). Es por ello, que a esta fase del sueño también se la conoce como sueño paradójico.

En humanos, la secuencia de fases del sueño NMOR y MOR aparecen de forma cíclica a lo largo de la noche siguiendo un patrón ultradiano de aproximadamente 90 minutos. Aunque esta ciclicidad se mantiene relativamente estable, la arquitectura de las fases del sueño que compone cada ciclo varía a lo largo de la noche. Así, el SOL domina en la primera mitad de la noche mientras que la fase 2 y el sueño MOR prevalecen en la segunda mitad de la noche. La Figura 2 muestra un hipnograma representativo de una noche de sueño en una persona joven. Como explicaremos a continuación, tanto la cantidad total de sueño como su macroestructura son dos aspectos fundamentales en la vida de un individuo.

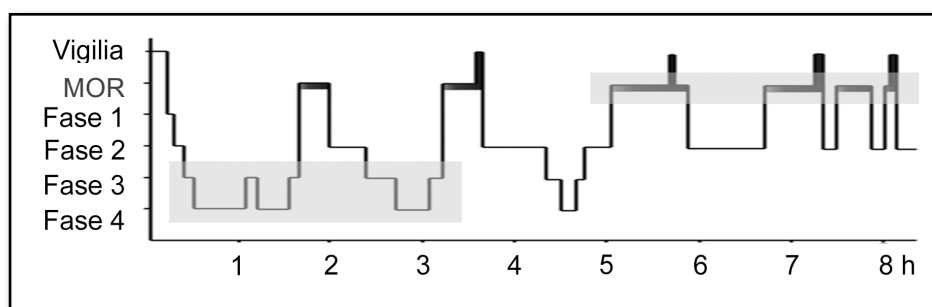


Figura 2. Hipnograma de una noche de sueño de una persona joven. Las líneas representan la fase del sueño en cada momento de la noche, mientras que los fragmentos sombreados en gris distinguen entre la primera y segunda mitad de la noche. Nótese que el sueño MOR (línea negra más gruesa) es más abundante en la segunda mitad de la noche.

En la sociedad actual, existe una privación crónica de sueño que se extiende a todas las edades y clases sociales, con efectos a nivel hormonal, inmunológico y cardiovascular (Banks & Dinges 2007; Belenky *et al.* 2003; Dinges *et al.* 1997; Drake *et al.* 2001; Hublin *et al.* 2001; Van Dongen *et al.* 2003). Las consecuencias de esta falta de sueño en la población general se dejan también notar a nivel económico, social y emocional (Carskadon 1990; Horne 1985,1993; Salmimen *et al.* 2010; Salo *et al.* 2010). El precio inmediato de una deuda de sueño es la

somnolencia diurna, los lapsus de atención y los microsueños. Todo ello repercute directamente sobre la actividad neuronal implicada en procesos cognitivos tales como la atención, percepción, aprendizaje, memoria y toma de decisiones (para una revisión ver Durmer & Dinges 2005; Killgore 2010; Jackson *et al.* 2013).

Entre los efectos perniciosos de la falta de sueño sobre la actividad cognitiva destacan: i) tiempos de respuesta más lentos (Van Dongen *et al.* 2003); (ii) problemas para mantener la atención focalizada (Thomas *et al.* 2000) y un deterioro de la función ejecutiva (Muto *et al.* 2012); iii) disfunciones de la corteza prefrontal, que afectan a los patrones de conectividad funcional (Verweij *et al.* 2014) y a procesos relacionados con la memoria de trabajo (Chee & Chua 2008), inhibición (Harrison *et al.* 2000), regulación emocional (Yoo *et al.* 2007a), perseverancia en los errores (Rétey *et al.* 2006) y pensamientos divergentes (Horne 1988; Vartanian *et al.* 2014); iv) capacidad mermada para adquirir nueva información de carácter episódico (Van Der Werf *et al.* 2009, 2011); y (v) necesidad de reclutar mecanismos compensatorios para alcanzar un nivel cognitivo competente (Drummond *et al.* 2000; Durmer & Dinges 2005).

La primera referencia a la relación entre sueño y memoria se remonta al siglo I d.C., cuando Marco Fabio Quintiliano observó que el sueño más que favorecer el olvido reforzaba la memoria. Pero esta idea no fue retomada hasta mucho después, cuando en 1791, el filósofo británico David Hartley postuló que soñar podía influir sobre el modo en que quedan fijadas las memorias o la representación de los nuevos conocimientos. En 1924, Jenkins y Dallenbach, siguiendo el paradigma experimental diseñado por Ebbinghaus en 1885 (memorizar sílabas sin sentido), realizaron el primer estudio para evaluar la posible relación entre el sueño y la memoria. La conclusión fue que se recuerda mejor lo aprendido tras una noche de sueño que tras un tiempo equivalente de vigilia. Pero lejos de adjudicar un papel activo al sueño en los procesos de memoria, atribuyeron los resultados a la ausencia de interferencias sensoriales externas.

La naturaleza reparadora del sueño es algo que todos podemos suscribir, sobre todo al final de un día intenso en el trabajo. Sin embargo, se hace difícil imaginar que esta sea la única función del cerebro durante el sueño, ya que la restauración podría darse en otro estado de reposo que no supusiera tal vulnerabilidad para el organismo. Si bien es verdad que el tiempo invertido en dormir evita que los animales se dediquen a buscar alimentos cuando no es el momento óptimo (Webb 1992), no es menos cierto que el ahorro energético no es tan alto, si comparamos el nivel de actividad cerebral durante la vigilia y el sueño. Así pues, cabe esperar que exista otra causa que haya hecho que el sueño haya sido heredado en la mayoría de especies animales estudiadas.

Evidencias recientes demuestran que el sueño no solo protege de forma pasiva nuestros recuerdos del paso del tiempo y de las interferencias externas (Ellenbogen *et al.* 2006), sino que también juega un papel activo sobre el aprendizaje y la memoria (Born *et al.* 2006; Diekelmann & Born 2010; Lewis & Durrant 2011; Payne & Kensinger 2010). Por lo tanto, los experimentos actuales están orientados a identificar el papel del sueño en diferentes procesos relacionados con la memoria, con el objetivo de determinar si el sueño juega un papel indispensable o complementario en cada uno de ellos.

2.2. Papel del sueño en los procesos de memoria

Cuando hablamos de formar nuevas memorias estamos haciendo referencia a diferentes procesos que suponen adquirir y retener nueva información para después poder recuperarla, ya sea en presencia de claves externas o no, de forma consciente o inconsciente, con un objetivo concreto o sin una finalidad aparente. La clasificación más generalizada de la memoria es aquella que distingue entre memoria declarativa y no declarativa (Cohen & Squire 1980; Schacter & Tulving 1994; Squire & Zola 1996). La Figura 3 ilustra los diferentes tipos de memoria que engloban cada una de estas dos categorías.

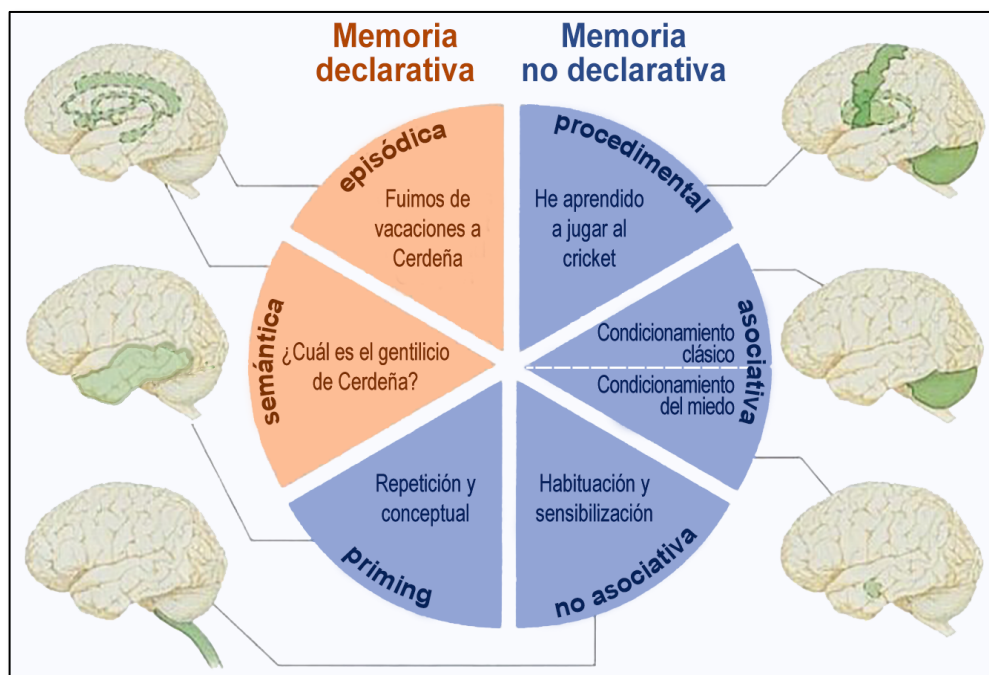


Figura 3. Sistemas de memoria declarativa y no declarativa. La memoria declarativa se divide en episódica y semántica; mientras que la no declarativa incluye el *priming* de repetición y conceptual, la memoria procedimental, así como la habituación, sensibilización, condicionamiento clásico y de miedo. Para cada uno de estos subsistemas, se marcan las regiones más importantes responsables de la formación de cada una de estas memorias.

De forma simplificada, podríamos decir que la memoria declarativa permite conocer el *qué* mientras que la no declarativa nos da información sobre el *cómo*. La memoria declarativa en humanos conlleva la recuperación, a menudo consciente, de información del pasado, tanto del mundo que nos rodea (conceptual) como sobre las experiencias del individuo (hechos) (Squire *et al.* 1993). Este tipo de memoria es muy dependiente del hipocampo, al menos inicialmente, y de carácter asociativo, ya que une elementos (como palabras y objetos) mediante relaciones espaciales y temporales entre otras. Por otra parte, el sistema de memoria no declarativo contiene las reglas de transformación que permiten actuar sobre esa información. Hace referencia, fundamentalmente, a la adquisición de hábitos y habilidades motoras. A este tipo de memoria también se le conoce como procedimental o sensoriomotora, y durante mucho tiempo se ha creído que era independiente del hipocampo (Eichenbaum & Cohen 2001; Squire & Zola

1996). Sin embargo, evidencias recientes muestran que si bien regiones cerebrales como el núcleo estriado juegan un papel crucial en el mantenimiento de la memoria procedimental a largo plazo, el hipocampo también es necesario para la adquisición de este tipo de memoria (Albouy *et al.* 2013). Estudios comportamentales apoyan la idea de que ambos tipos de memorias, declarativa y no declarativa, comparten circuitos neuronales (Cohen & Robertson 2011; Keisler & Shadmehr 2010; para una revisión ver Robertson 2012) y participan de forma conjunta o competitiva según el tipo de tarea (Doeller *et al.* 2008; Poldrack & Packard 2003; Poldrack & Rodríguez 2004; Rose *et al.* 2011).

El presente trabajo de Tesis se centra en la memoria declarativa, que incluye dos sistemas que pueden diferenciarse tanto a nivel comportamental como neurofisiológico (Squire & Zola 1996; Tulving 1972, 2002). Por un lado, la memoria episódica, que hace referencia a la recuperación de los aspectos contextuales que rodean a una experiencia personal. Esta memoria nos permite responder preguntas del tipo qué hemos desayunado esta mañana o dónde hemos aparcado el coche. En definitiva, supone almacenar, mantener y recuperar información sobre cuándo o dónde ha tenido lugar una experiencia personal. Por otro lado, la memoria semántica, que se refiere al conocimiento general sobre el mundo en el que el contexto es totalmente prescindible. Gracias a este sistema de memoria sabemos cuál es la capital de Francia, independientemente de que la hayamos visitado o no (Greve *et al.* 2007). Estos dos sistemas de memoria, aunque claramente distinguibles, están estrechamente relacionados entre sí. Así, aunque ambos subsistemas podrían tener sustratos neuronales diferentes, no es menos cierto que existen nodos comunes, como el hipocampo (Manns *et al.* 2003a, 2003b) o el lóbulo temporal lateral izquierdo (Menon *et al.* 2002), que avalan esta interacción.

La formación de una nueva memoria, independientemente de la naturaleza de esta, incluye diferentes procesos que someten a la información recién adquirida a diferentes transformaciones. Estos procesos se ilustran de forma esquemática en la Figura 4.

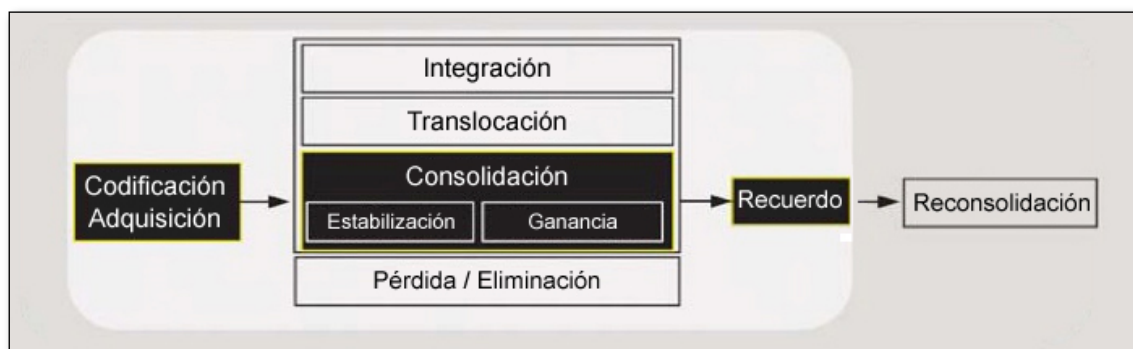


Figura 4. Procesos, en serie y en paralelo, que se suceden durante la formación de la memoria declarativa. Figura modificada de Walker & Stickgold (2010).

Si nos centramos en los cambios que se observan tanto a nivel comportamental como neuronal a lo largo del tiempo podríamos dividir la formación de nuevas memorias en tres procesos generales (e.g., Atienza *et al.* 2002, 2004, 2005; Karni & Sagi 1993; Walker *et al.* 2005). La primera vez que nos enfrentamos a un estímulo se producen cambios locales rápidos que afectan a las sinapsis, y que facilitan la creación de una representación neuronal de dicho evento. Esta fase es la que conocemos como *codificación*. A esta etapa le sigue la *consolidación*, la cual implica una reorganización a nivel de sinapsis y de sistema. La consolidación sináptica se desarrolla a nivel celular, en los minutos u horas que siguen a la codificación del estímulo. Consiste en el remodelado estructural de las sinapsis dentro de los circuitos neuronales que codificaron esa memoria (Dudai 2004; Frankland & Bontempi 2005). Tales cambios en la estructura de las sinapsis contribuyen a que la memoria se haga más duradera y estable (Bailey & Kandel 1993). A este incremento de eficiencia sináptica se le suma la consolidación a nivel de sistema (Dudai 2004; Wang *et al.* 2006). Este proceso es considerablemente más lento (puede durar días, meses o incluso años), y hace posible que la nueva memoria se transfiera a otras regiones de la neocorteza (Frankland & Bontempi 2005; Takashima *et al.* 2006, 2009), a la vez que disminuye la dependencia de otras partes del circuito que participaron en la adquisición, específicamente el hipocampo (McClelland *et al.* 1995; Squire & Zola-Morgan 1991; Tse *et al.* 2007). Como resultado, la nueva traza de memoria, inicialmente lábil, se hace resistente a posibles interferencias y se integra en redes

que almacenan el material previamente aprendido (McGaugh 2000). De esta manera, el material consolidado puede ser recuperado posteriormente, ya sea de forma espontánea, voluntaria, a partir de un aspecto concreto del estímulo, o por la exposición del evento al completo. Pero tras la recuperación de la información, la huella de memoria consolidada se vuelve nuevamente inestable, lo que exige la puesta en marcha de nuevos procesos de consolidación, o *re-consolidación* (Sara 2000; Stickgold & Walker 2005).

La reactivación neural de la memoria estabiliza la información si tiene lugar durante el sueño y la desestabiliza si ocurre en vigilia (Diekelmann *et al.* 2011). Es muy probable que la integración de la memoria esté facilitada por los procesos de re-consolidación que tienen lugar durante la vigilia, ya que es cuando la información reactivada vuelve a ser lábil, hecho que podría facilitar su incorporación en los esquemas de conocimiento previo. En favor de esta hipótesis, un estudio reciente ha mostrado que la dificultad para recuperar memorias en pacientes que tienen seriamente afectado el hipocampo, como son los enfermos de Alzheimer, no depende tanto de lo antigua que sea esa memoria como de las veces que se haya recuperado (Müller *et al.* 2014). Este hecho sugiere que es la frecuencia de las reactivaciones en vigilia lo que convierte a dicha memoria en más independiente del hipocampo, bien porque al entrar en ese estado de vulnerabilidad tiene más posibilidades de integrarse con otras memorias, o bien porque cada reactivación se acompaña de un proceso de descontextualización que fortalece las conexiones neocorticales facilitando así que la recuperación en el futuro se base más en el conocimiento semántico que en los detalles del contexto en el que ocurrió originalmente el evento (Yassa & Reagh 2013). En cualquier caso, esta hipótesis necesita ser evaluada de forma específica en futuros estudios.

2.2.1. Papel del sueño en los procesos de consolidación: modelo clásico de consolidación de la memoria (CCM)

Numerosos estudios han proporcionado evidencias a favor del efecto beneficioso del sueño sobre la consolidación de la memoria, y especialmente sobre aquellas memorias que dependen

en mayor medida del hipocampo en el momento de su codificación durante la fase de adquisición (e.g., Gais *et al.* 2007; Rasch *et al.* 2007; Rauchs *et al.* 2011; Rudoy *et al.* 2009; Sterpenich *et al.* 2007, 2009).

A pesar de la ingente cantidad de estudios realizados en esta dirección, a día de hoy, aun no está claro si todas las fases del sueño son igualmente importantes para los procesos de consolidación, independientemente del tipo de material que haya que almacenar; o si, por el contrario, una parte del sueño es más importante para las memorias declarativas y otra para las memorias procedimentales y/o sensoriomotoras (Diekelmann *et al.* 2009). Las evidencias disponibles hasta la fecha parten de diferentes aproximaciones experimentales (revisadas en Peigneux *et al.* 2001) que incluyen evaluar (i) los efectos de la privación de sueño post-entrenamiento (nocturno o diurno) sobre la ejecución en la tarea de memoria; (ii) los efectos de la codificación en diferentes momentos del día sobre la ejecución en la tarea de memoria tras un periodo de vigilia o tras un periodo idéntico de sueño; (iii) los efectos de la estimulación aplicada durante el sueño sobre la posterior recuperación de la memoria; y (iv) el efecto de la reactivación durante el sueño post-entrenamiento de patrones neuronales implicados en la codificación sobre la posterior recuperación. Los resultados derivados de estas aproximaciones apoyan ambas visiones, lo que ha conducido al planteamiento de dos hipótesis.

Por un lado, la *hipótesis del proceso dual* asume que los mecanismos de consolidación ocurren en diferentes fases del sueño según se trate de memorias no declarativas o declarativas. Las primeras, junto con los aspectos emocionales de la memoria, dependerían del sueño MOR, mientras que las segundas serían más dependientes del SOL (e.g., Gais & Born 2004; Drosopoulos *et al.* 2005; Karni *et al.* 1994; Plihal & Born 1997, 1999; Wagner *et al.* 2001). Por el contrario, otros defienden la *hipótesis secuencial*, según la cual la consolidación requiere de una sucesión ordenada de estos dos estados cerebrales (e.g., Ficca *et al.* 2000; Giuditta *et al.* 1995; Mednick *et al.* 2002, 2003; Stickgold *et al.* 2001; Verleger *et al.* 2008). En línea con esta última hipótesis, Stickgold *et al.* (2001) encontraron que la mejora en la ejecución de una tarea perceptiva es proporcional a la cantidad de SOL de la primera parte de la noche junto con la

cantidad de MOR en la segunda mitad. En estudios realizados con la misma tarea, antes y después de un periodo de siesta diurna, se observó que existe una diferencia en la cantidad de SOL y MOR al comparar la siesta que provoca una mejora cuantitativa en el aprendizaje con la siesta que solo consigue frenar el empeoramiento en la ejecución de la tarea (Mednick *et al.* 2002). Estudios en animales avalan estos resultados, de manera que la interrupción en la continuidad del sueño perjudica la consolidación de nuevas memorias (Rolls *et al.* 2011).

En principio, ambas hipótesis serían compatibles con el *modelo clásico de consolidación de la memoria* (CCM) (Buzsáki 1989; Frankland & Bontempi 2005; Marr 1971; McClelland *et al.* 1995; Squire & Alvarez 1995) que propone la existencia de dos almacenes de memoria separados: uno que permite cambios rápidos en el aprendizaje y que actuaría de manera transitoria; y otro en el que la dinámica temporal de los cambios es mucho más lenta, aspecto que facilita que la memoria se estabilice y sea más duradera. El modelo CCM, representado de manera esquemática en la Figura 5, asume que, inicialmente, ambos almacenes de memoria codifican en paralelo el estímulo durante la vigilia, mientras que en el período de sueño posterior, el almacén transitorio, además de reactivar los trazados de memoria recién adquiridos, facilita la reactivación de los trazados en el almacén más duradero. La finalidad última es integrar la nueva información representada en ambos almacenes con memorias previas distribuidas en diferentes circuitos neurales del almacén más duradero. En este proceso, las conexiones sinápticas entre los diferentes sistemas neurales que integran el almacén más duradero se fortalecen al mismo tiempo que se hacen más independientes de los sistemas neurales que conforman el almacén transitorio. Estos cambios a nivel de sistema (consolidación de sistema) deben acompañarse asimismo de cambios en las sinapsis (consolidación sináptica). Si tenemos en cuenta que los eventos neurales que se han propuesto como correlatos de estos dos fenómenos tienen lugar durante el SOL y sueño MOR respectivamente, solo la hipótesis secuencial parece verse respaldada desde una perspectiva neural.

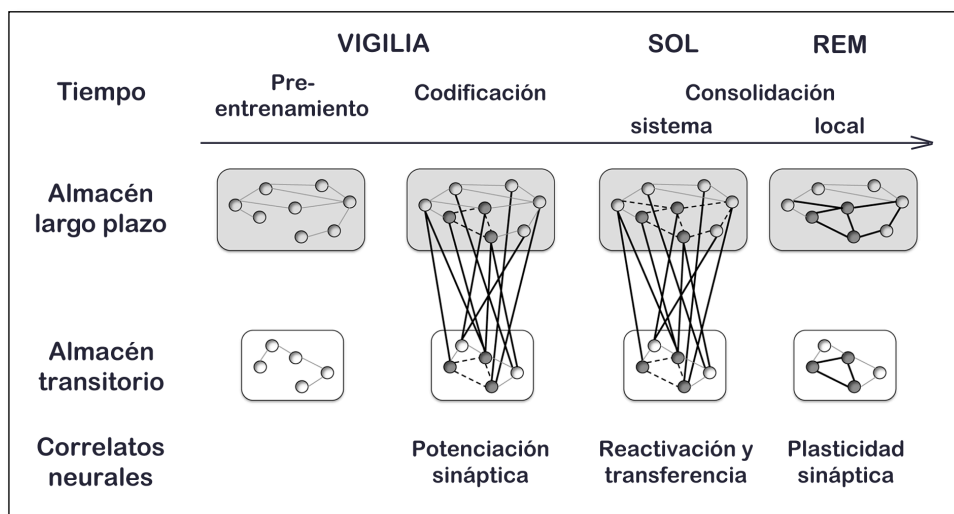


Figura 5. Modelo clásico de consolidación de la memoria (CCM). Las líneas sólidas representan la comunicación entre almacenes transitorios (e.g., hipocampo en el caso de la memoria declarativa) y a largo plazo (neocorteza). Los círculos oscuros simbolizan los trazados de memoria reactivados. Las líneas gruesas discontinuas y sólidas que conectan los círculos dentro de cada almacén representan los cambios que se producen a nivel sináptico en circuitos neuronales locales. SOL = sueño de ondas lentas; MOR = sueño de movimientos oculares rápidos. Figura modificada de Frankland & Bontempi (2005) y publicada en Atienza & Cantero (2015a).

Parece, por tanto, que es la repetición secuencial de las fases NMOR-MOR a lo largo de una noche de sueño la que promovería la consolidación del nuevo material. Por lo tanto, la actividad cerebral y neuromoduladora que caracteriza al SOL, como son el bajo nivel de acetilcolina, los complejos *sharp wave ripples* (SWR)³ del hipocampo (80-200 Hz), los husos tálamo-corticales (11-15 Hz) y las oscilaciones ultralentas neocorticales (< 1 Hz) se encontrarían entre los mecanismos responsables de la consolidación a nivel de sistema (Gais *et al.* 2007; Peigneux *et al.* 2004; Rasch *et al.* 2007; Spoormaker *et al.* 2011); mientras que en el sueño MOR subsiguiente, los elevados niveles de acetilcolina facilitarían la plasticidad sináptica (consolidación sináptica) en aquellas sinapsis que albergan las nuevas memorias y en las que se han producido previamente los procesos de consolidación a nivel de sistema (Bramham *et*

3 SWR: oscilaciones de alta frecuencia (100-300 Hz) originadas en la capa CA3 del hipocampo y que reflejan el solapamiento de la actividad de las interneuronas inhibitorias y de las células piramidales en la capa CA1 (Buzsáki *et al.* 1983; Buzsáki 1989).

al. 1989; Romcy-Pereira & Pavlides 2004). A continuación, se detallará cómo cada uno de estos mecanismos podrían contribuir a los procesos de consolidación durante el sueño.

2.2.1.1. Mecanismos responsables de la consolidación a nivel de sistema

Evidencias previas sugieren que la consolidación a nivel de sistema durante el sueño está causada por la reactivación de los trazados de memoria en los mismos grupos de neuronas que fueron activados durante la codificación, hecho que, supuestamente, facilitaría su posterior transferencia a diferentes regiones neocorticales (Diekelmann & Born 2010; Lewis & Durrant 2011; Rasch & Born 2013).

2.2.1.1.1. *Mecanismos implicados en la reactivación de las nuevas memorias*

Estudios realizados tanto en humanos como en animales sugieren que el reprocesamiento de la información recién adquirida en los circuitos del hipocampo y de la neocorteza que tiene lugar durante el sueño es el mecanismo neuronal esencial que subyace a la consolidación de la memoria a nivel de sistema. En concreto, estudios electrofisiológicos realizados en ratas han mostrado que la actividad de la región CA1⁴ del hipocampo asociada a una secuencia de localizaciones espaciales es reactivada de manera espontánea durante el SOL (Diba & Buzsáki 2007; Lee & Wilson 2002; Nadasdy *et al.* 1999; Skaggs & McNaughton 1996), durante el sueño MOR (Louie & Wilson 2001) y durante periodos de quietud motora en vigilia (Davidson *et al.* 2009; Diba & Buzsáki 2007; Foster & Wilson 2006; Karlsson & Frank 2009). Sin embargo, la reactivación neuronal hipocampal que se produce en SOL, además de ser 20 veces más rápida que la observada originalmente en vigilia (Davidson *et al.* 2009), es la única que se acompaña de reactivaciones en regiones extrahipocampales (Euston *et al.* 2007; Ji & Wilson 2007; Pennartz *et al.* 2004), y la única que correlaciona con mejoras en la ejecución de la tarea de memoria (Dupret *et al.* 2010). Cuando se impide que ocurra dicha reactivación, se impide

⁴ CA1-CA4: región del hipocampo que recibe su nombre por presentar una forma similar al cuerno del dios Amón (*Cornu Ammonis*). Esta región incluye 4 capas que se denominan CA1, CA2, CA3 y CA4, cada una de las cuales con una organización neuronal bien diferenciada.

asimismo la formación de nuevas espinas dendríticas asociadas al nuevo material aprendido (Yang *et al.* 2014).

Los primeros estudios de neuroimagen en humanos también han mostrado ciertos signos de reactivación neuronal asociada a la consolidación, sobre todo durante el sueño MOR (Maquet 2004; Peigneux *et al.* 2003; ver también Sterpenich *et al.* 2014), aunque alguno también encontró reactivaciones de regiones implicadas en el aprendizaje previo en el SOL (Peigneux *et al.* 2004). El primer estudio que demuestra una relación causal entre la reactivación durante el SOL y la consolidación de la memoria es el de Rasch *et al.* (2007). Este estudio mostró que solo la re-exposición a olores asociados a la tarea de adquisición durante el SOL, pero no durante el sueño MOR ni durante la vigilia, reactivaba los circuitos neuronales implicados en la codificación de ese olor y mejoraba la memoria espacial. Estos resultados han sido replicados (para una revisión ver Oudiette & Paller 2013), no solo utilizando olores (Cordi *et al.* 2014; Diekelmann *et al.* 2011; Rihms *et al.* 2014) sino también sonidos (Fuentemilla *et al.* 2013; Rudoy *et al.* 2009), melodías (Antony *et al.* 2012) y palabras (Schreiner & Rasch 2014). Un estudio reciente, realizado con magnetoencefalografía, ha identificado durante el SOL los patrones de sincronización parieto-occipital que se produjeron durante el aprendizaje de una tarea viso-espacial (Piantoni *et al.* 2015). La reaparición de estos patrones de sincronización también correlacionó con mejoras en la tarea de memoria al día siguiente. En la Figura 6 se muestra de forma esquemática cómo tendría lugar la reactivación espontánea y la reactivación de una memoria particular a través de un estímulo condicionado durante el sueño.

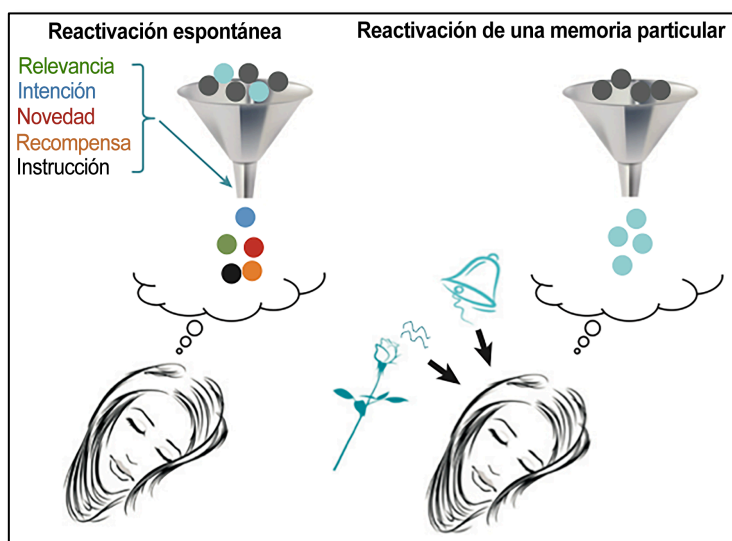


Figura 6. Representación esquemática de cómo la reactivación durante el sueño podría determinar la memoria de un estímulo. En el panel de la izquierda se muestra que las memorias importantes – aquellas determinadas por su relevancia emocional, intencionalidad, novedad, recompensa o instrucciones explícitas– serán las que se reactiven durante el sueño y por tanto las que finalmente sean más resistentes al olvido (círculos de color intenso). Es de esperar, por

tanto, que si la memoria de un evento menos relevante (círculos celestes) –no determinada por los factores anteriores– pudiera reactivarse durante el sueño, por un olor o un sonido condicionados durante la tarea de adquisición (panel derecho), esta se vería igualmente fortalecida. Figura modificada de Oudiette & Paller (2013).

Tal como se ha mencionado anteriormente, los patrones de reactivación neuronal pueden producirse igualmente en vigilia, aunque el resultado final es diferente a cuando dicha reactivación tiene lugar durante el sueño, concretamente durante el SOL. Mientras que la reactivación neuronal que ocurre durante vigilia parece desestabilizar las memorias, probablemente para actualizarse en función de la nueva información disponible (reconsolidación de la memoria; Hasselmo & McGaughy 2004; Inostroza & Born 2013), la reactivación que ocurre durante el SOL tiende a estabilizarlas (Diekelmann *et al.* 2011). Este hecho se ha relacionado con la diferente concentración de determinados neurotransmisores en cada uno de estos estados cerebrales. Así, los distintos niveles de acetilcolina y de glucocorticoides que se producen en estos dos estados cerebrales podrían facilitar la codificación durante la vigilia y la consolidación durante el SOL.

Los elevados niveles de acetilcolina asociados al estado de vigilia promueven la entrada de información en el hipocampo a través de la corteza entorrinal, al mismo tiempo que reducen las sinapsis entre CA3 y CA1 (Hasselmo 1999). Estas condiciones favorecen la codificación de nueva información y evitan que antiguas memorias puedan interferir con este proceso

(Giocomo & Hasselmo 2007). Por el contrario, los bajos niveles de acetilcolina característicos del SOL facilitan la reactivación de las memorias a la vez que reducen la posibilidad de que la nueva información procedente del exterior pueda interferir con dicho proceso (Buzsáki 1986; Hasselmo 1995). En línea con estos argumentos, se ha encontrado que la inyección de fisostigmina (un inhibidor de la colinesterasa) previa al SOL interfiere con la consolidación del material episódico, aspecto que no ocurre en vigilia o cuando se trata de reactivar representaciones procedimentales (Gais & Born 2004). Este mecanismo dual de la acetilcolina se ve complementado por la acción de los glucocorticoides, cuya liberación también es mínima durante el SOL, lo cual fomenta igualmente la consolidación, ya que este neurotransmisor bloquea el flujo de información desde el hipocampo a la neocorteza (Wagner & Born 2008).

La supresión colinérgica facilitaría por tanto la reactivación hipocampal, lo que ocurriría preferentemente en presencia de las SWR, las cuales contribuirían a redistribuir las memorias por diferentes regiones neocorticales (Buzsáki 1989, 1996; Hasselmo 1999; Gais *et al.* 2007; Takashima *et al.* 2006). A continuación veremos cómo la coordinación funcional entre diferentes eventos electrofisiológicos podría favorecer la transferencia de información desde el hipocampo a la neocorteza.

2.2.1.1.2. Mecanismos implicados en la transferencia de información desde el hipocampo a la neocorteza

Se ha hipotetizado que la reactivación extrahipocampal durante el SOL se ve facilitada por la presencia de SWR simultáneamente a la reactivación que se produce en el hipocampo. Las SWR se han asociado con una mejor comunicación entre hipocampo y neocorteza (Siapas & Wilson 1998), postulándose como una ventana temporal idónea para la reactivación de representaciones selectivas (Csicsvari *et al.* 1999). La relación de las SWR con los procesos de consolidación viene avalada por estudios que muestran que la memoria empeora tras eliminar de manera selectiva las SWR en el sueño de la noche inmediatamente posterior a la adquisición (Girardeau *et al.* 2009; Ego-Stengel & Wilson 2010; Nokia *et al.* 2012).

Las SWR suelen preceder a los husos de sueño, lo que ha conducido a la hipótesis de que durante esta ventana temporal la información adquirida en vigilia es reactivada en el hipocampo (reflejado en la actividad de SWR) y reenviada a diferentes lugares de la neocorteza (reflejado en la actividad ligeramente demorada de husos) a través de la corteza entorrinal (reflejado igualmente en la actividad de SWR), facilitando así la consolidación de los nuevos trazados de memoria (Siapas & Wilson 1998). A favor de esta hipótesis, diferentes estudios han mostrado que el aumento de SWR (Axmacher *et al.* 2008) y de husos (Clemens *et al.* 2005, 2006; Gais *et al.* 2002; Schabus *et al.* 2004) no solo predice la mejora del recuerdo episódico sino también la integración de las memorias recién adquiridas con el conocimiento previo (Tamminen *et al.* 2010). Como se ilustra en la Figura 7, los husos de sueño están a su vez relacionados temporalmente con las oscilaciones ultralentas (frecuencias inferiores a 1 Hz) que caracterizan al SOL (Steriade & Timofeev 2003).

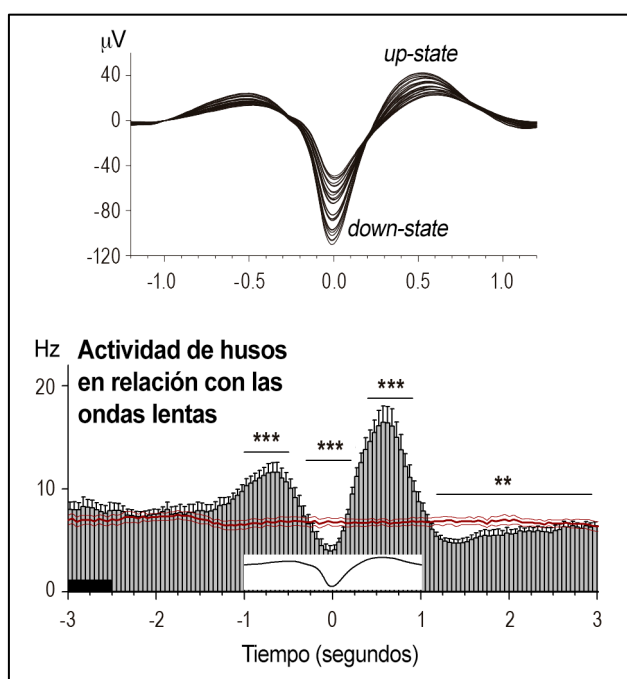


Figura 7. Relación temporal entre la actividad de husos y las ondas ultralentas registradas durante el SOL. En el panel superior se muestra el promedio de las ondas lentas utilizando como referencia el valor más negativo. Cada línea representa el promedio de cada uno de los 27 electrodos utilizados. El histograma del panel inferior muestra cómo el aumento en la cantidad de husos rápidos coincide con el *up-state* de las oscilaciones lentas. Los asteriscos reflejan los cambios significativos en la actividad de husos con respecto a la línea base indicada con una barra negra horizontal. Figura modificada de Mölle *et al.* (2011).

Estas oscilaciones ultralentas que alternan estados de hiperpolarización (*down-state*) con estados de despolarización neuronal (*up-state*) (Steriade *et al.* 1993), se originan principalmente en la neocorteza y de ahí se extienden a otras áreas de la corteza, normalmente hacia regiones posteriores (Achermann & Borbély 1997; Steriade *et al.* 1993), o hacia regiones subcorticales muy importantes para la memoria, como el hipocampo y el tálamo (Buzsáki & Draguhn 2004; Steriade 1999). Por consiguiente, las oscilaciones ultralentas podrían, a través de vías eferentes, facilitar la aparición de SWR en el hipocampo y de husos en los circuitos tálamo-corticales. La Figura 8 ilustra de forma esquemática la orquestación de estos mecanismos.

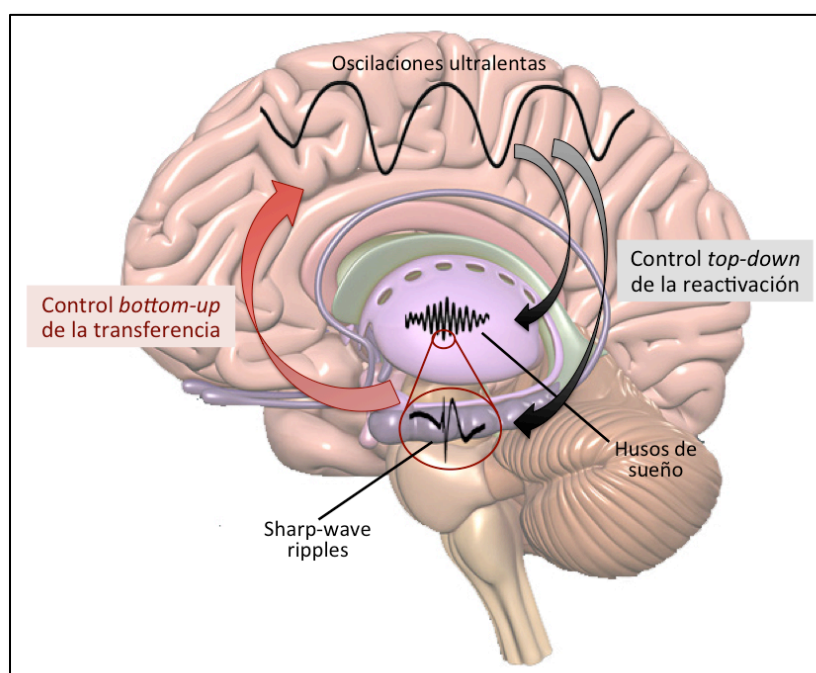


Figura 8. Mecanismos neurales que sustentan la consolidación durante el SOL. Las oscilaciones ultralentas neocorticales facilitarían tanto la reactivación de la información codificada en el hipocampo durante vigilia como la transferencia de información desde el hipocampo a la neocorteza durante el SOL mediante estrategias *top-down*. La consolidación se asociaría a un incremento de la sincronización entre la fase despolarizante (*up-state*) de las ondas ultralentas y la actividad de husos. Por otra parte, las relaciones temporales entre las SWR del hipocampo y los husos de sueño tálamo-corticales serían el correlato neural de la estrategia *bottom-up* que permitiría transferir la información desde el hipocampo a la neocorteza durante el SOL (Atienza & Cantero 2015b).

En favor de esta hipótesis, diferentes estudios han mostrado que los *up-state* de las ondas ultralentas promueven la generación de husos (Contreras & Steriade 1995; Destexhe *et al.* 1999; Steriade 2006; Steriade *et al.* 1996). Además, experimentos realizados en roedores (Isomura *et al.* 2006; Mölle *et al.* 2006; Sirota *et al.* 2003; Steriade & Timofeev 2003), gatos (Steriade 2006) y humanos (Clemens *et al.* 2007; Mölle *et al.* 2002) han confirmado que tanto la actividad de husos como los SWR aumentan durante el *up-state* y disminuyen durante el *down-state*. Finalmente, otros estudios han observado que el incremento de la actividad de husos inducida por el entrenamiento coincide con el *up-state* de las ondas ultralentas (Möller *et al.* 2009).

Por lo tanto, este conjunto de evidencias viene a reforzar la hipótesis de que el proceso de consolidación que ocurre durante el sueño requiere de un mecanismo de gran precisión temporal que coordine, durante la reactivación, la actividad neuronal generada en las distintas regiones cerebrales implicadas. Las oscilaciones ultralentas, mediante sus fases de hiperpolarización y despolarización (*down* y *up-state*, respectivamente), actuarían como un director de orquesta, facilitando la coordinación funcional entre el hipocampo y la neocorteza mientras la información es transferida.

2.2.1.2. Mecanismos responsables de la consolidación sináptica

Los fenómenos de reactivación y transferencia de la información que se producen en el hipocampo y/o en regiones neocorticales no parecen ser suficientes para fortalecer y estabilizar las conexiones sinápticas que subyacen a la memoria (Diekelmann & Born 2010). Los fenómenos electrofisiológicos relacionados con la reactivación señalan los circuitos que habrán de ser potenciados de forma específica durante la consolidación sináptica (Buzsáki *et al.* 1987). Todo apunta a la potenciación a largo plazo como el modelo de plasticidad sináptica (Bliss & Lømo 1973; McNaughton *et al.* 1978) y al sueño MOR como el escenario idóneo para que se produzca dicha plasticidad.

Si bien es cierto que la mayor parte de la expresión génica tiene lugar durante la vigilia, existen ciertos grupos de genes cuya expresión aumenta durante el sueño (genes relacionados con la síntesis de proteínas, re-escalamiento sináptico, metabolismo lipídico, mantenimiento y regulación del tráfico en la membrana) (Cirelli & Tononi 2009). Concretamente, el sueño MOR se relaciona con un incremento en la transcripción de los genes tempranos inmediatos (GTI) vinculados a distintas fases de la potenciación a largo plazo (Jones *et al.* 2001), y cuya expresión depende del nivel de acetilcolina, acentuado durante esta fase del sueño. El aumento en la expresión de estos genes ocurre exclusivamente en las regiones implicadas en la codificación, hecho que correlaciona de forma positiva con la densidad de husos del sueño durante el SOL (Ribeiro *et al.* 2007; Rosanova & Ulrich 2005). De esta forma se optimizan los recursos metabólicos de la neurona y se producen cambios duraderos en la estructura sináptica (Dudai 2004) que correlacionan con la memoria a largo plazo (e.g., Bailey & Kandel 1993).

2.2.2. Papel del sueño en los procesos de consolidación: alternativas al modelo clásico de consolidación de la memoria

En relación con la memoria declarativa, que es el tipo de memoria con el que trataremos en el presente trabajo de Tesis, el modelo CCM postula que durante la codificación del evento episódico y/o semántico, tanto el hipocampo como distintas regiones de la neocorteza almacenan trazados de memoria que serán reactivados en el hipocampo durante el SOL para que puedan ser transferidos a la neocorteza (Figura 5). La reactivación reiterada en cada uno de los ciclos de sueño que se suceden durante la noche fortalece las conexiones sinápticas cortico-corticales a la vez que debilita progresivamente la conectividad funcional con el hipocampo, conduciendo a la integración de las nuevas memorias con otras memorias pre-existentes (Buzsáki 1989; Frankland & Bontempi, 2005; Marr 1970, 1971; McClelland *et al.* 1995). El modelo CCM descansa sobre dos pilares fundamentales: (i) una vez la memoria se ha consolidado, el hipocampo deja de ser necesario para acceder a la misma; y (ii) el flujo de

información entre neocorteza e hipocampo sigue caminos opuestos en la vigilia y en el sueño. Sin embargo, como se discutirá a continuación, las evidencias experimentales no siempre sustentan estos dos supuestos.

2.2.2.1. Revisión del supuesto I del modelo CCM: "cuando la memoria se consolida, el hipocampo deja de ser necesario para acceder a la misma"

La asunción de que el hipocampo es un almacén transitorio implica que la memoria decae más rápidamente en el hipocampo que en la neocorteza. Sin embargo, existen dos observaciones que contradicen este supuesto. En primer lugar, las lesiones del lóbulo temporal medial pueden producir una amnesia retrógrada que afecte por igual a las memorias más recientes y a las más remotas. Este hecho se aplica tanto a la memoria autobiográfica (Cipolotti *et al.* 2001; Viskontas *et al.* 2002) como a los aspectos espaciales del evento episódico (Stefanacci *et al.* 2000). Y en segundo lugar, estudios de RMf han mostrado que la recuperación de las memorias autobiográficas se acompaña de un incremento de activación del hipocampo que es independiente del momento en el que se codificaron (Gilboa *et al.* 2004; Maguire & Frith 2003; Nadel *et al.* 2007; Söderlund *et al.* 2012). Estos resultados son congruentes con la gran cantidad de evidencias que demuestran la implicación del hipocampo en tareas de recuperación contextual (revisado en Yassa & Reagh 2013). Sin embargo, merece la pena recordar que la activación del hipocampo observada en estos estudios también podría estar relacionada con los procesos de codificación que ocurren durante la ejecución de una tarea de memoria (Buckner *et al.* 2001; Stark & Okado 2003; Yassa & Reagh 2013).

El modelo de los múltiples trazados de memoria (MTM) pretende dar respuesta a la contradicción entre estas observaciones y las predicciones realizadas por el modelo CCM. El modelo MTM propone que si bien las experiencias se codifican en circuitos hipocampo-corticales, el hipocampo no solo va a ser importante para la codificación sino también para la recuperación de detalles del contexto espacio-temporal (Nadel & Moscovitch 1997). Un evento episódico combina en una única experiencia personal qué pasó, dónde y cuándo, de manera

que el nuevo recuerdo queda unido al contexto espacial y temporal en el cual se codificó (Tulving 2002). El modelo MTM postula que el hipocampo se encarga de codificar los aspectos contextuales del evento mientras que los sistemas neurales extrahipocampales se encargarían de codificar la parte semántica de la experiencia. La reactivación de este recuerdo en una situación distinta a la inicial supondría la codificación de otras trazas contextuales hipocampales asociadas a nuevas trazas en circuitos extrahipocampales. Las reactivaciones sucesivas de un evento episódico dan lugar a nuevos esquemas y conceptos semánticos que no están ligados al contexto. De manera que los aspectos contextuales de la memoria serían recuperados por el hipocampo, mientras que la reactivación de los detalles semánticos ocurrirían en regiones extrahipocampales. La determinación de los aspectos que serán codificados y posteriormente recuperados por el hipocampo estaría controlado por la acción de la corteza prefrontal (Battaglia *et al.* 2011).

Es importante mencionar que tanto el modelo CCM como el modelo MTM asumen que la reactivación de las nuevas memorias conlleva un proceso de reorganización neural. La diferencia reside en el lugar en el que dicha reorganización se desarrolla (revisado en Frankland & Bontempi 2005). El modelo CCM predice que la reorganización neural asociada a la aparición de nuevas trazas de memoria se produce en regiones extrahipocampales mientras que el modelo MTM localiza este fenómeno en el hipocampo. El sueño ejercería un efecto similar en ambos modelos, ya que los mismos mecanismos neurales serían responsables de la consolidación de estos nuevos trazados generados en el hipocampo tras cada reactivación. La principal diferencia radica en que según el modelo MTM el fortalecimiento de las sinapsis cortico-corticales no se produciría en detrimento de las sinapsis hipocampo-corticales.

Existen evidencias adicionales que difícilmente pueden explicarse a partir de estos modelos y que han mantenido abierto el debate sobre la función del hipocampo en la recuperación. Para empezar, el paciente HM, al contrario de lo que se informó inicialmente (Scoville & Milner 1957), mostraba un claro déficit para recuperar memorias autobiográficas remotas, las únicas que podía recuperar habían sufrido un proceso de semantización (Corkin 2002). Por otra parte,

y en contra de las predicciones que se derivan de los dos modelos mencionados, hay estudios que muestran que las relaciones funcionales entre el hipocampo y la neocorteza durante la recuperación sí dependen de la antigüedad de la memoria. En esta dirección, Söderlund *et al.* (2012) mostraron que al recuperar memorias recientes (< 1 año) aumentaba la conectividad funcional entre el hipocampo y las regiones corticales que participan en la memoria autobiográfica, mientras que la recuperación de memorias más remotas (10 años) se asoció con una disminución de conectividad entre el hipocampo y el giro frontal inferior izquierdo seguida de un aumento de la conectividad entre el hipocampo y el giro cingulado anterior.

Estos resultados son coherentes con otro modelo que concibe al hipocampo no tanto como un almacén, sino como el responsable de activar la información relacionada con el evento en aquellas regiones donde se ha almacenado, y que se conoce como *teoría del hipocampo como activador de la memoria* (HIM; *hippocampal memory indexing theory*) (Teyler & DiScenna 1986). De acuerdo con este modelo, cuando se presenta una clave que reactiva parte del evento en algún lugar de la neocorteza, la función del hipocampo es reactivar a partir de esta información el resto de los componentes relacionados que conforman el evento codificado originalmente. Por lo tanto, el hipocampo no almacena la información relacionada con el evento pero es el responsable de activar dicha información en la neocorteza, y por tanto, del acoplamiento funcional entre los diferentes sistemas neurales de la neocorteza que representan al evento episódico/semántico. Desde esta perspectiva, la reactivación durante el sueño del hipocampo fortalecería las sinapsis hipocámpales asociadas a los sistemas neocorticales importantes para la recuperación del evento, mientras que el resto de sinapsis del hipocampo permanecerían en un estado más lábil a fin de que puedan ser modificables en experiencias futuras (Teyler & Rudy 2007).

La *teoría del trazado competitivo* (TTC) combina elementos de los tres modelos anteriores (Yassa & Reagh 2013). Esta teoría resulta especialmente interesante para el presente trabajo de Tesis, porque vuelve algo más difusos los límites entre la memoria episódica y la semántica. La idea fundamental que subyace a este modelo es que el hipocampo recodifica y

recontextualiza cada vez que se reactiva, de manera que la memoria va perdiendo su carácter episódico y algunos detalles fidedignos pueden sustituirse por otros falsos. Por lo tanto, la memoria semántica se va consolidando progresivamente en la neocorteza al mismo tiempo que se pierden los detalles contextuales. En otras palabras, como resultado de la consolidación la memoria se descontextualiza. Este modelo coincide con el modelo HIM en que el hipocampo no solo establece las relaciones necesarias entre los diferentes trazados de memoria durante la codificación sino que además actúa como un activador de la memoria durante la recuperación, activando los diferentes circuitos neocorticales que almacenan la información. Al igual que el modelo CCM, la TTC asume que al reactivarse los trazados hipocampo-corticales se fortalecen las sinapsis cortico-corticales. Y al igual que postula el modelo MTM, la TTC asume que la reactivación da lugar a nuevos trazados de memoria que no son idénticos al original y que no se solapan con los ya existentes, sino que compiten unos con otros facilitando la descontextualización.

Sea cual sea el modelo que mejor explica el papel del hipocampo en la recuperación de la memoria, existen evidencias de que la consolidación puede producirse más rápidamente si la nueva información es coherente (o congruente) con esquemas de conocimiento pre-existentes (Tse *et al.* 2007; van Kesteren *et al.* 2010a, 2010b). Un esquema se define como una red de representaciones neocorticales relacionadas con un elemento (*e.g.*, objeto, evento, escena, etc.), con capacidad para modificar el procesamiento *online* y *offline* de la información. Así, los esquemas pueden favorecer tanto la adquisición como la consolidación de la memoria, y también modular la interacción entre las regiones del lóbulo temporal medial y otras áreas corticales relacionadas con la codificación (Wang & Morris 2010). Aunque algunos estudios sugieren que tanto el hipocampo como la región ventromedial de la corteza prefrontal juega un papel fundamental en la formación de estos esquemas (van Kesteren *et al.* 2010b), otros trabajos también subrayan la importancia de la corteza prefrontal medial dada la rapidez con que las nuevas memorias se independizan del hipocampo (Tse *et al.* 2007). La función de la corteza prefrontal medial sería fundamentalmente detectar hasta qué punto la nueva información es congruente con los esquemas de conocimiento previos (van Kesteren *et al.*

2012). Desde este marco teórico, cuanto mayor sea el grado de congruencia, mayor influencia tendrá la corteza prefrontal medial para fortalecer asociaciones directas entre las representaciones neocorticales, las mismas que el modelo CCM espera que se fortalezcan durante el sueño a través de la reactivación. Así, bajo condiciones de alta congruencia, la corteza prefrontal medial inhibiría al hipocampo a través de sus conexiones recíprocas, mientras que en condiciones de baja congruencia, el hipocampo quedaría liberado de dicha inhibición y se encargaría de asociar los elementos que integran la nueva memoria.

Alternativamente, Lewis y Durrant (2011) han propuesto que la integración de la nueva memoria en un esquema de conocimiento previo podría verse facilitada por la activación de neuronas corticales que aun no teniendo ninguna relación con la nueva memoria, sí estarían relacionadas con el esquema asociado a la nueva memoria. Estas neuronas se encargarían de amplificar la respuesta de las neuronas implicadas en la nueva memoria y, mediante aprendizaje hebbiano, la respuesta de estas nuevas neuronas quedaría integrada con la respuesta de las neuronas implicadas en el esquema asociado a la nueva memoria. Se formaría así un circuito de retroalimentación mediante el cual la nueva memoria se fortalece al mismo tiempo que se incorpora al esquema de conocimiento previo. Si bien Lewis y Durrant (2011) han sugerido que este proceso puede iniciarse durante el estado de vigilia, el SOL podría facilitarlo porque i) incrementaría el número de reactivaciones; ii) porque durante este estado cerebral las sinapsis más débiles desaparecen en favor de las sinapsis más fuertes gracias a un proceso de re-escalamiento sináptico (Tononi & Cirelli 2006); y iii) porque disminuye de forma drástica el procesamiento de estímulos alternativos que podrían interferir en este proceso.

2.2.2.2. Revisión del supuesto II del modelo CCM: "el trasvase de información entre el hipocampo y la neocorteza sigue caminos opuestos en vigilia y sueño"

El modelo CCM asume que en vigilia, la adquisición de nuevo material requiere que el flujo de información vaya desde la neocorteza al hipocampo, mientras que durante el sueño, la

reactivación en el hipocampo debería acompañarse de un flujo de información en el sentido opuesto. Sin embargo, los mecanismos neurales de la consolidación durante el sueño discutidos en apartados anteriores no sustentan esta hipótesis. De hecho, hemos visto que los correlatos neurales de la reactivación durante el SOL, las SWR hipocámpales, están bajo el control *top-down* de las oscilaciones ultralentas neocorticales (Figura 8). Incluso hay evidencias de que la respuesta neuronal en la neocorteza relacionada con la actividad de husos y con las ondas ultralentas aparece 50 ms antes que las SWR (Sirota *et al.* 2003). Estos resultados sugieren justo lo contrario que el modelo CCM. Parece que es la neocorteza la que ejerce su influencia sobre el hipocampo. En contra de las predicciones de este modelo, estudios previos sugieren que el hipocampo puede modular la actividad neocortical en vigilia (Siapas *et al.* 2005). Los análisis de la direccionalidad del acoplamiento entre neocorteza e hipocampo tampoco sustentan los supuestos del modelo CCM. En un trabajo realizado con registros intracraneales en pacientes con epilepsia fármaco-resistente se ha encontrado que, por lo general, las regiones anteriores del hipocampo envían información a regiones cercanas y lejanas de la neocorteza, y que la influencia de la neocorteza sobre el hipocampo aumenta durante el sueño en comparación con la vigilia (Wagner *et al.* 2010). No obstante, cabe resaltar que este estudio no investigó el patrón de flujo de información durante el SOL ni tampoco cómo dicho flujo de información podría verse alterado tras la adquisición de nuevas memorias.

La falta de evidencias experimentales que sustenten la dirección del flujo de información entre el hipocampo y la neocorteza asumido por el modelo CCM sumado a otros resultados que sugieren, por una parte, que la reactivación de los trazados de memoria no es un fenómeno exclusivo del SOL y, por otra, que el sueño no solo está ligado a fenómenos relacionados con la potenciación sináptica sino también con la depresión sináptica (Vyazovskiy *et al.* 2008), ha conducido a algunos investigadores a proponer un modelo diferente para explicar la relación sueño-memoria (Tononi & Cirelli 2003, 2006). Como se explicará a continuación, este modelo propone que el papel del sueño sería restablecer los pesos sinápticos, lo cual permitiría una codificación eficiente de la nueva información a almacenar en el cerebro.

2.2.3. Papel del sueño en los procesos de codificación: teoría de la homeostasis sináptica

Los modelos de consolidación de la memoria expuestos hasta ahora asumen que durante la adquisición de la nueva información se producen cambios moleculares que conducen a un aumento transitorio en la eficacia y/o en la densidad sináptica, lo que se conoce como potenciación sináptica (Silva 2003), debido fundamentalmente al incremento de actividad de las neuronas noradrenérgicas (Cirelli *et al.* 1996; Cirelli & Tononi 2000). Estos cambios ocurren durante vigilia y tienen un coste en términos energéticos. El aumento en la fuerza de las sinapsis se acompaña normalmente de un incremento de los niveles de sincronización neuronal durante el sueño subsiguiente (Esser *et al.* 2007; Riedner *et al.* 2007; Vyazovskiy *et al.* 2009), lo que se traduce en un aumento de la frecuencia y amplitud de las ondas lentas del SOL en las regiones afectadas por la potenciación sináptica (*e.g.*, Hanlon *et al.* 2009; Huber *et al.* 2004). Dado que esta actividad electrofisiológica y los cambios neuromoduladores que la acompañan parecen favorecer los fenómenos de depresión sináptica, y dado que tanto su frecuencia como amplitud disminuyen conforme el sueño progresa, se ha sugerido que el SOL es el estado cerebral ideal para que se produzca la homeostasis sináptica (Tononi & Cirelli 2003, 2006). La cuestión es si este fenómeno supone algún beneficio para los procesos que subyacen a la formación de la memoria. Como veremos a continuación, el beneficio es doble, ya que además de ejercer una influencia positiva sobre los procesos de consolidación sería igualmente indispensable para la adquisición de nuevas memorias.

En primer lugar, las evidencias disponibles hasta la fecha indican que más que una transferencia de información desde el hipocampo a la neocorteza, durante el SOL se produce una co-activación de regiones hipocámpales y neocorticales como resultado de la reactivación. Esta co-activación también puede producirse en vigilia, pero como se ha discutido en apartados anteriores, los efectos beneficiosos sobre la consolidación de la memoria son especialmente evidentes cuando esta se produce durante el SOL. El re-escalamiento sináptico que postula la hipótesis de la homeostasis sináptica podría ser la causa de dicha mejora, debido a sus efectos

sobre la razón señal-ruido. En concreto, el re-escalamiento sináptico establece un nuevo umbral, de manera que las sinapsis que quedan por debajo de dicho umbral, y que forman parte del ruido, se vuelven ineficaces y tienden a desaparecer. Por el contrario, las que se encuentran por encima del nuevo umbral permanecen y se vuelven más estables, promoviendo así la plasticidad sináptica responsable de la perdurabilidad de los nuevos trazados de memoria. A diferencia del modelo CCM, la teoría de la homeostasis sináptica no propone una transferencia de la información desde el hipocampo a la neocorteza, ni tampoco asume que el hipocampo deje de ser importante en los procesos de recuperación con el paso del tiempo. La diferencia más importante radica en concebir que el re-escalamiento sináptico puede ser igualmente importante para los procesos de adquisición de nuevas memorias. De acuerdo con esta hipótesis, cada vez más estudios apoyan el papel del sueño en los procesos de codificación.

En un estudio realizado en humanos con registros intracraneales se presentaron, en dos días consecutivos, fotografías de edificios y paisajes en dos sesiones separadas por un intervalo aproximado de una hora y seguidas por una prueba de memoria de reconocimiento. En uno de estos días se introdujo una siesta entre las dos sesiones de codificación. Tal como cabría esperar según la hipótesis de la homeostasis sináptica, únicamente después de la siesta aumentó el recuerdo para los estímulos que fueron codificados en la segunda sesión (memoria reciente), mientras que los elementos codificados en la primera sesión (memoria remota), fueron igualmente recordados, independientemente de si los participantes habían dormido una siesta o no. El hipocampo mostró además un incremento tanto de la respuesta evocada como de las oscilaciones gamma durante el recuerdo de los estímulos más recientes comparado con los más remotos. Este efecto desapareció cuando se introdujo la siesta entre las dos listas de elementos a recordar (Axmacher *et al.* 2008).

Este estudio arroja dos resultados inesperados que ponen en evidencia el papel específico del sueño en los procesos de consolidación. En primer lugar, llama la atención que ni la memoria para la información codificada en la primera sesión ni la actividad del hipocampo durante la

posterior recuperación se vieran afectadas por la introducción de un periodo de sueño diurno. Estos hallazgos sugieren que los procesos que conducen a una mayor independencia del hipocampo según el modelo CCM (reactivación, transferencia e integración) no se limitan al periodo de sueño sino que también podrían iniciarse en la vigilia. En segundo lugar, resulta inesperado que la siesta mejorara la memoria de la información adquirida en la segunda sesión al mismo tiempo que disminuyó la actividad del hipocampo durante la recuperación. Este segundo hallazgo tampoco puede ser interpretado a partir del modelo CCM.

Únicamente la teoría de la homeostasis sináptica permite realizar una interpretación adecuada de este resultado. Esta teoría sostiene que el sueño desempeña un papel específico en la formación de nuevas memorias ya que contribuye a que la eficacia sináptica pueda recuperar su nivel basal, restaurando así la capacidad para codificar nueva información (Tononi & Cirelli 2006). En el caso particular del estudio de Axmacher *et al.* (2008), la adquisición de nueva información en la primera sesión supuso un cambio importante en la eficacia sináptica que impidió o dificultó la adquisición y posterior consolidación de la información adquirida durante la segunda sesión. Sin embargo, la introducción de un breve periodo de sueño fue suficiente para reiniciar el sistema a fin de que pudiera codificar exitosamente nueva información.

El papel beneficioso de la homeostasis sináptica en los procesos de codificación se ve igualmente apoyado por estudios que han interferido de alguna manera en las oscilaciones lentas del sueño previo a la sesión de entrenamiento. Estos trabajos, que se comentarán en más detalle a continuación (apartado 3), han mostrado que estas interferencias tienen repercusiones negativas sobre la adquisición de la nueva información, afectando principalmente a la actividad del hipocampo y por tanto a las memorias que más dependen de esta región cerebral (Drummond *et al.* 2000; Mander *et al.* 2013; Yoo *et al.* 2007b; Van Der Werf *et al.* 2009, 2011).

En resumen, la revisión de la literatura realizada en esta introducción sugiere que los procesos locales (sinápticos) que tienen lugar durante el sueño son necesarios para la codificación de nueva información en la memoria a largo plazo. Estos procesos pueden facilitar a su vez los

procesos de consolidación a nivel de sistema, gracias a la reactivación de trazados de memoria en diferentes regiones del cerebro, no solo en aquellas implicadas directamente en los procesos de codificación, sino también en otras que contienen información relacionada. Cabe esperar, por tanto, que las restricciones de sueño, independientemente de que se produzcan en la noche previa o en la noche siguiente a la adquisición de una nueva memoria, repercutan de manera negativa sobre los procesos de codificación y consolidación de la memoria.

3. PLANTEAMIENTO, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3. PLANTEAMIENTO, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1. Objetivo 1: Evaluar si los efectos de la restricción de sueño en la noche post-entrenamiento sobre la memoria asociativa dependen de que exista o no una relación semántica congruente entre los ítems.

En la década de los setenta, Moscovitch y Craik (1976) postularon que la memoria asociativa dependía básicamente de factores como (i) la fuerza y calidad de la representación neural que resulta de la codificación, aspecto que viene determinado por el nivel de procesamiento y el conocimiento previo en el que se integrará la nueva información adquirida; (ii) de la posibilidad de recrear el contexto en el que se codificó originalmente la información, que va a depender de la presencia de claves adecuadas durante el proceso de recuperación; y (iii) del grado de congruencia existente entre los ítems y entre estos y su contexto, aspecto que de alguna manera viene determinado por nuestro conocimiento previo. En línea con estas premisas, estudios recientes sugieren que la rapidez con la que adquirimos y consolidamos las nuevas memorias depende en gran medida de si estas coinciden o no con nuestros esquemas previos de conocimiento (Brod *et al.* 2013; Tse *et al.* 2007; van Kesteren *et al.* 2010). Cuanto mayor sea esta coincidencia, más rápida es la adquisición, consolidación y posterior recuperación, y más dependiente es la adquisición de nuevas memorias de áreas mediales de la corteza prefrontal (Tse *et al.* 2011; van Kesteren *et al.* 2013).

En el presente trabajo de Tesis hemos manipulado indirectamente la implicación del hipocampo en la adquisición de la memoria variando el nivel de congruencia semántica entre los elementos que posteriormente deberán ser recordados. El papel del hipocampo adquiere relevancia cuando se trata de crear representaciones neurales independientes de ítems que en principio no guardan ninguna relación manifiesta pero que, sin embargo, se espera sean codificados como parte de un mismo evento episódico (Turriziani *et al.* 2004). Se supone por tanto, que si dos elementos se presentan conjuntamente, será menos probable que el hipocampo intervenga en su codificación si ya existe una relación semántica congruente

entre ellos que si, por el contrario, la relación semántica es incongruente. Bajo condiciones de incongruencia semántica, cabe esperar que los sujetos utilicen estrategias asociativas que les permitan establecer nuevas relaciones entre los elementos, para lo cual se requerirá del hipocampo y de regiones funcionalmente relacionadas.

La mayoría de los modelos y teorías discutidos en la Introducción, el hipocampo juega un papel central para entender la influencia del sueño en la consolidación de la memoria. Cabe pensar, por tanto, que el efecto del sueño sobre la memoria podría depender de lo importante que sea la actividad del hipocampo para la adquisición de la nueva memoria. De manera que, cuanto menos implicado esté el hipocampo en la codificación inicial, menos necesario serán los mecanismos cerebrales que operan durante el sueño para estabilizar y consolidar la información recién adquirida. Desde esta perspectiva, la presencia o ausencia de conocimiento previo durante la adquisición determinará en gran medida el efecto de la privación de sueño en la noche posterior a la adquisición sobre la memoria. En concreto, cabe esperar que si la memoria para los ítems incongruentes es más dependiente del hipocampo se vea más afectada por la privación de sueño que la memoria para los ítems congruentes, en teoría menos dependiente de dicha estructura. Sin embargo, los estudios realizados con tareas que son poco dependientes del hipocampo contradicen esta hipótesis. De hecho, una gran cantidad de trabajos han mostrado que el sueño no solo es importante para la consolidación de memorias que son inicialmente codificadas en el hipocampo, como es el caso de la memoria episódica y semántica, sino también para la consolidación de memorias codificadas en regiones neocorticales extrahipocampales, tales como las memorias sensoriomotoras (e.g., Brawn *et al.* 2008; Walker *et al.* 2002). Desde esta perspectiva, la presencia o ausencia de conocimiento previo durante la adquisición no debería determinar el efecto de la privación de sueño en la noche posterior a la adquisición sobre la memoria. Y, por lo tanto, se esperaría que la restricción de sueño en la noche post-entrenamiento produjera un efecto negativo similar para la memoria de los ítems congruentes e incongruentes.

3.2. Objetivo 2: Evaluar los efectos de la restricción de sueño en la noche pre-entrenamiento sobre los mecanismos neurales asociados a la codificación y recuperación de la memoria asociativa.

Las evidencias disponibles hasta la fecha sugieren que la falta de sueño no solo afecta a los procesos de consolidación y recuperación de la memoria, sino también a los procesos de adquisición, lo cual es coherente con la hipótesis de la homeostasis sináptica durante el sueño (e.g., Abel *et al.* 2013; Cirelli 2013; Cirelli & Tononi 2008). En concreto, los estudios realizados en humanos han mostrado que tanto la privación total de sueño (Drummond *et al.* 2000; Yoo *et al.* 2007b) como la inducción experimental de un sueño superficial en la noche previa al entrenamiento, mediante la disminución de la actividad de ondas lentas (0,5-4 Hz) y el incremento de la actividad alfa (8-12,5 Hz) (Van Der Werf *et al.* 2009, 2011), reduce la actividad del hipocampo durante la codificación al mismo tiempo que disminuye el recuerdo en una tarea de memoria realizada 1 o 2 días después. Este aspecto merece una atención especial, ya que en otro trabajo, la memoria fue evaluada en el mismo día del entrenamiento, y no se encontraron diferencias en la memoria de reconocimiento aunque sí en la tarea de recuerdo libre (Drummond *et al.* 2000).

El estudio de Van Der Werf *et al.* (2009) demostró además que el sueño superficial ejerció un efecto selectivo sobre la codificación de los estímulos que fueron posteriormente recordados y sobre la tarea de reconocimiento episódico, pero sin embargo no tuvo ningún efecto sobre la tarea procedimental. Estos resultados, al igual que los que se derivan de estudios en animales privados de sueño (Guan *et al.* 2004; Smith 1985), sugieren que los efectos de la privación de sueño en la noche previa a la adquisición de la información son especialmente evidentes cuando se utilizan tareas dependientes del hipocampo. En consecuencia, nuestra hipótesis postula que la restricción de sueño en la noche pre-entrenamiento afectará de forma más severa a la adquisición y posterior consolidación de las memorias semánticamente incongruentes.

Los estudios mencionados anteriormente (Drummond *et al.* 2000; Van Der Werf *et al.* 2009, 2011; Yoo *et al.* 2007b) han analizado los cambios cerebrales que se producen durante la codificación tras haber alterado el sueño en la noche previa, utilizando RMf. Sin embargo, ningún estudio hasta la fecha ha evaluado los efectos de la privación de sueño en la noche previa a la adquisición sobre la actividad neuronal oscilatoria asociada a los procesos de codificación y recuperación de la memoria asociativa. Ni tampoco si dichos efectos pueden emerger sin necesidad de que se produzca una privación total de sueño. Por lo tanto, uno de los principales objetivos de este trabajo fue determinar los efectos que una restricción de 4 horas de sueño en la noche pre-entrenamiento ejerce sobre la ejecución en una tarea de memoria episódica, y sobre la dinámica espacio-temporal de las oscilaciones corticales implicadas en los procesos de codificación y recuperación de dicha memoria. Para tratar de dar respuesta a estas cuestiones, hemos registrado las oscilaciones EEG durante las diferentes fases de la tarea de memoria y localizado las fuentes generadoras de dicha actividad EEG. Aunque el hipocampo es la estructura relacionada con la memoria que se ve más afectada tras una restricción de sueño, los registros de EEG no permiten acceder a la actividad neuronal de estructura subcorticales tan profundas. Por lo tanto, las hipótesis del presente trabajo están necesariamente limitadas a aquellas áreas corticales conectadas y/o que mantienen una relación funcional con el hipocampo.

Las oscilaciones cerebrales son el resultado de la activación e inhibición rítmica y sincrónica de grupos de neuronas dentro de un circuito (Fries 2005). Al evaluar los cambios en la potencia de las oscilaciones registradas con sensores colocados en la superficie del cuero cabelludo, estamos evaluando el resultado de los potenciales postsinápticos sincronizados de millones de neuronas contenidas en no más de 1 cm² de superficie cortical. Estos cambios se miden en un intervalo de tiempo que está muy cerca del estímulo que el sujeto está procesando y su magnitud es relativa a la potencia observada en un periodo previo al estímulo diana que se define como línea base. En este contexto, el término sincronización hace referencia al aumento de la potencia que se produce en los patrones de sincronía local con respecto a la línea base, mientras que se utiliza el de desincronización cuando se produce una disminución de dicha

potencia (Pfurtscheller & Lopes da Silva 1999). Este aumento en la sincronía y desincronía relativa se interpreta de manera distinta en función del rango de frecuencia evaluado. De hecho, los aumentos en la sincronía de las oscilaciones lentas como delta (0,5-3,5 Hz) y theta (4-7,5 Hz), y de las oscilaciones muy rápidas como gamma (>30 Hz) se interpretan como un aumento de activación, normalmente asociado a un aumento de la excitabilidad neuronal. La misma conclusión se extrae cuando se produce un aumento de la desincronía en alfa (8-12,5 Hz) y beta (13-30 Hz) (Hanslmayr *et al.* 2012). Por el contrario, el aumento de la potencia de alfa y beta se asocia a un incremento de la inhibición neural.

Es habitual que oscilaciones EEG de diferentes frecuencias aparezcan simultáneamente en las mismas regiones cerebrales (*e.g.*, Buzsáki & Draguhn 2004), pudiendo estar implicadas en un mismo proceso cognitivo en diferentes momentos o en distintos procesos cognitivos en un mismo instante. No obstante, las oscilaciones theta son las que más a menudo han correlacionado con los procesos de memoria (para revisiones recientes ver Battaglia *et al.* 2011; Benchenane *et al.* 2011; Colgin 2011; Gordon 2011; Düzel *et al.* 2010; Jutras & Buffalo 2010), y muy especialmente con aquellos relacionados con la memoria asociativa (Stella & Treves 2011). De hecho, evidencias recientes obtenidas en jóvenes y en personas mayores sanas sugieren que los cambios en la potencia espectral de theta durante la codificación de asociaciones congruentes e incongruentes correlacionan con los niveles de ejecución en la tarea de memoria (Atienza *et al.* 2011b; Crespo-Garcia *et al.* 2010, 2012). Estos trabajos han puesto también de manifiesto la importancia de otras oscilaciones más rápidas, en el rango de alfa y beta, en los procesos de codificación. En concreto, uno de estos estudios ha revelado que tanto los jóvenes como los mayores muestran un efecto significativo de la congruencia semántica durante la codificación, que se tradujo en una mayor desincronización de alfa (mayor activación) en regiones mediales de la corteza parietal posterior, así como en una mayor desincronización de beta (mayor activación) en regiones del lóbulo temporal medial derecho y en regiones dorsolaterales de la corteza parietal posterior del hemisferio izquierdo (Crespo-Garcia *et al.* 2012).

Los paradigmas de memoria de reconocimiento asociativo nos permiten evaluar la capacidad para recordar asociaciones establecidas durante la codificación. En el paradigma empleado en este estudio, los sujetos deben recordar si las asociaciones a las que se enfrentan durante la prueba de memoria corresponden o no a la combinación de ítems presentada durante la fase de estudio. Como en ambos casos los elementos que integran el evento episódico han sido presentados con anterioridad, los ítems que integran ambas combinaciones son equiparables en cuanto a la familiaridad. En consecuencia, y de acuerdo con el *modelo de doble proceso* (Yonelinas 2002), la única forma de discriminar estas dos combinaciones sería recuperando el nexo entre ambos ítems, mientras que una simple señal de familiaridad sería en principio suficiente para reconocer cada ítem por separado. Sabemos que tanto la codificación como la recuperación de los aspectos contextuales dependen no solo del hipocampo sino de regiones y circuitos corticales conectados sináptica y funcionalmente con el hipocampo, como el circuito frontotemporal, el occipitotemporal o el occipitoparietal, así como con áreas corticales tan importantes para la memoria episódica como el cíngulo posterior o la corteza retrosplenial (McCormick *et al.* 2010, 2015; Ranganath *et al.* 2005). Desde esta perspectiva, nuestra predicción sería que si los ítems codificados en condiciones de incongruencia semántica son los que requieren una mayor implicación del hipocampo, los sujetos controles deberían mostrar en comparación con los sujetos privados de sueño una mayor activación de las áreas corticales que se relacionan funcionalmente con el hipocampo, no solo durante la codificación sino también durante la recuperación de los estímulos incongruentes. Este incremento de activación cortical podría verse reflejado en un aumento de la potencia espectral de las oscilaciones theta y/o en un decremento de la potencia espectral de las oscilaciones alfa/beta, que además se espera esté relacionado con la ejecución en la tarea de memoria.

Por otra parte, se ha visto que el éxito en la codificación de la memoria asociativa depende igualmente de la actividad de la corteza prefrontal, tanto de las regiones mediales como laterales (e.g., Brewer *et al.* 1998; Kelley *et al.* 1998). Sin embargo, en los sujetos privados de sueño en la noche pre-entrenamiento, la codificación exitosa depende exclusivamente de la actividad de las regiones ventrolaterales de la corteza prefrontal, en comparación con los

sujetos que tuvieron un sueño normal en la noche previa, cuya codificación depende en mayor medida de regiones dorsolaterales de la corteza prefrontal (Yoo *et al.* 2007b). Estos resultados sugieren que la codificación exitosa en los sujetos privados de sueño podría depender más del procesamiento de los ítems individuales que del procesamiento de los aspectos relacionales del evento (*e.g.*, Blumenfeld *et al.* 2011; Blumenfeld & Ranganath 2006; Murray & Ranganath 2007). Por lo tanto, cabría esperar que las oscilaciones EEG generadas en diferentes regiones de la corteza prefrontal durante la codificación y posterior recuperación de la memoria, independientemente de si esta es o no semánticamente congruente, se relacionen de forma diferencial con la memoria asociativa en controles y en sujetos privados de sueño. Esta predicción se podría también extender al efecto de la congruencia, ya que los estímulos semánticamente incongruentes requerirán de estrategias más relacionales, y por tanto deberían acompañarse de una mayor activación de regiones dorsolaterales prefrontales, mientras que los estímulos congruentes probablemente dependan en mayor medida de la capacidad para reactivar la información semántica que comparten ambos ítems, por lo que se espera que sean las regiones mediales de la corteza prefrontal las que muestren una mayor activación.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Sujetos

En el estudio participaron 6 personas jóvenes, todos ellos estudiantes universitarios, con edades comprendidas entre 18 y 28 años (31 mujeres; media \pm desviación típica (DT): $22 \pm 2,7$ años), que fueron distribuidos en tres grupos de 20 sujetos cada uno. Los sujetos del grupo control durmieron normalmente en la noche previa y posterior a la fase de entrenamiento (10 mujeres; $21,6 \pm 2,1$ años), mientras que los sujetos de los otros dos grupos fueron privados de sueño bien en la noche previa al entrenamiento (11 mujeres; $22,3 \pm 2,7$ años) bien en la noche posterior (10 mujeres; $21,5 \pm 3,0$ años). Todos los participantes firmaron un consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio. Los protocolos experimentales empleados en esta investigación respetan los principios de la Declaración de Helsinki (1975, revisados en 2008) y han sido aprobados por el Comité Ético de Investigación con humanos de la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla).

Mediante una entrevista se determinó si los participantes eran hispanohablantes nativos y residentes en España, diestros de acuerdo con el Inventario de Lateralidad de Edimburgo (Oldfield 1971), y si presentaban visión normal o corregida. Aquellos sujetos que presentaron un grado moderado de dependencia de sustancias como cafeína/teína (más de tres tazas al día), cannabis (más de una vez por semana), o alcohol (evaluado con el *Alcohol Use Disorders Identification Test*; punto de corte ≥ 6 para mujeres, ver Pérula de Torres *et al.* 2005; y punto de corte ≥ 10 para hombres, ver Contel Guillamón *et al.* 1999) fueron descartados. A través de la historia médica se descartó la presencia (o historial clínico previo) de enfermedades neurológicas (traumatismo cráneo-encefálico, ictus, crisis epilépticas), psiquiátricas (trastornos de ansiedad, depresión, episodios psicóticos, historia de consumo crónico de alcohol y/u otras adicciones) o de otra índole (renal, hepática, pulmonar y/o endocrina), así como el uso de medicación que afectara explícitamente a la función cognitiva (e.g., inhibidores de la

acetilcolinesterasa, benzodicepinas y antidepresivos tricíclicos). A continuación se les administró un cuestionario de sueño (Anexo I) para descartar la presencia de alteraciones del ciclo vigilia-sueño, problemas para conciliar el sueño por la noche, o para permanecer despiertos durante el día, o la presencia de alguna sintomatología asociada a la patología del sueño. Así mismo, se les administró el Cuestionario de Matutinidad-Vespertinidad de Horne y Östberg, en su versión reducida validada en población española (Adan & Almirall 1991), con el objetivo de descartar sujetos con cronotipo extremo (matutino o vespertino) en los diferentes grupos del estudio. Y por último se les administró la versión española del test de Personalidad Zuckerman-Kuhlman (ZKPQ-III) (Gutiérrez-Zotes *et al.* 2001), descartando a aquellos que se situaban a más de 2 desviaciones típicas de su grupo de referencia.

En la semana previa al experimento, los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión cumplimentaron un diario de sueño (Anexo II) a partir del cual nos aseguramos que los participantes mantenían un ciclo vigilia-sueño regular compuesto por, al menos, 6,5-7 horas diarias de sueño nocturno, y mostraban una disminución del consumo de sustancias psicoactivas (alcohol, cafeína, teína y cannabis). Durante los días que duró el experimento, se prohibió expresamente consumir estas sustancias así como dormir siestas diurnas y hacer ejercicio físico moderado/intenso.

4.2. Estímulos

Como estímulos se utilizaron 96 caras de personas famosas españolas (actores, cantantes y presentadores de televisión). Todas las caras fueron seleccionadas en internet evitando que ninguna de ellas mostrara elementos ornamentales como sombreros, gafas de sol o pañuelos. Aun así, y para evitar la influencia de elementos perceptivos adicionales al propio rostro, solo se seleccionó el óvalo de la cara tomando como puntos de referencia la barbilla y el trago del pabellón auricular. Además, siempre que las imágenes lo requirieron, fueron rotadas para que los ojos quedasen alineados con el eje horizontal. Finalmente, todas las imágenes se

homogeneizaron a la misma escala de grises y con el mismo nivel de luminancia. En todas las tareas, las caras se presentaron sobre fondo negro, en un monitor de 17" a un metro de distancia del sujeto, con aproximadamente 3,3° de ángulo visual en el plano vertical y 2,3° de ángulo visual en el plano horizontal.

Las caras utilizadas en el experimento se seleccionaron a partir de los resultados obtenidos en dos estudios pilotos. En el primero de ellos, 25 personas jóvenes, todos ellos estudiantes universitarios, fueron expuestos a un total de 426 caras de personas famosas que cumplían los requisitos comentados anteriormente. Los sujetos tenían que indicar si conocían su profesión y, mediante una escala tipo Likert (graduada de 1 y 5), determinar i) cuán fácil había sido acceder a dicha información y ii) cuán familiar les había resultado la cara del personaje. Únicamente se seleccionaron aquellas caras cuyas profesiones fueron reconocidas por al menos un 75% de los participantes, siempre y cuando estos hubieran respondido a las otras dos preguntas con un 3 o más en la escala de Likert. A partir de estos resultados, se seleccionaron 192 caras (64 para cada profesión: actores, cantantes y presentadores de televisión), de las cuales 32 correspondieron a caras de mujeres y 32 a caras de hombres.

En el segundo estudio piloto, un grupo de 23 personas jóvenes, todos ellos estudiantes universitarios, recibió una hoja Excel con información asociada a cada una de las 192 caras seleccionadas en el paso anterior. Primero, debían indicar cuán familiar les resultaba el nombre del personaje mediante la escala de Likert, y luego identificar la profesión entre las tres opciones posibles. A partir de los resultados obtenidos en este estudio se seleccionaron 96 personajes famosos (32 para cada profesión), cuyo nombre y profesión habían sido reconocidos por al menos un 75% de los participantes. La mitad de las caras se asignaron a la condición de congruencia semántica y la otra mitad a la de incongruencia semántica, cuidando que ambas condiciones fueran homogéneas en cuanto a las expresiones emocionales, a la popularidad de los personajes (número de sujetos que reconocieron al personaje) y a la familiaridad de los mismos. En cualquier caso, las condiciones fueron contrabalanceadas para evitar que variables no controladas pudieran sesgar los resultados y su posterior interpretación.

4.3. Paradigma experimental

Durante tres días consecutivos, los participantes fueron sometidos a una sesión de entrenamiento y a dos sesiones de evaluación de la memoria o fases de reconocimiento. A continuación, describiremos los detalles relacionados con cada una de las sesiones experimentales.

4.3.1. Fase de entrenamiento

El papel del sueño en la consolidación de la memoria puede depender de cuán estables sean las representaciones mnésicas al comienzo del sueño. De hecho, se ha observado que la huella de memoria no se deteriora cuando el intervalo de tiempo que separa el entrenamiento y el sueño es corto. Sin embargo, si este intervalo es largo, el deterioro se iniciará durante el día y continuará mientras dormimos (Talamini *et al.* 2008). Es por ello, que la fase de entrenamiento del presente estudio se realizó por la tarde. En realidad, el experimento comenzó a las 17:00 h, pero las tareas que se realizaron en la primera hora tuvieron como única finalidad el que los participantes se familiarizasen con las caras y profesiones de las personas famosas que tendrían que codificar durante el entrenamiento en la tarea asociativa. Para alcanzar este objetivo, las 96 caras se presentaron dos veces en dos bloques consecutivos.

En la primera tarea (primer bloque) de la fase de entrenamiento, cada cara se presentó de forma aleatoria en el centro de la pantalla durante 1 s, seguida de dos nombres de personas famosas del mismo género y profesión. El sujeto debía responder cuál de los dos nombres correspondía al personaje famoso presionando un botón o con la mano derecha o con la izquierda. Para ello se empleó una caja de respuestas con cinco botones dispuestos en forma de cruz (Cedrus®, modelo RB-530; Cedrus Corporation, San Pedro, California, USA), aunque los sujetos solo debían presionar los botones localizados en los extremos, izquierdo y derecho, del eje horizontal. Una vez emitida la respuesta, solo permanecía en la pantalla el nombre

correcto. En la segunda tarea (segundo bloque) de la fase de entrenamiento, las mismas caras volvieron a presentarse durante 1,5 segundos de forma aleatoria, pero esta vez, los sujetos debían indicar si conocían o no la profesión de cada cara presionando un botón en la caja de respuestas. En caso negativo, la profesión aparecía en el centro de la pantalla, mientras que en caso afirmativo, el sujeto debía elegir una de entre tres profesiones posibles (i.e., cantante, actor o presentador). Para ello debían presionar uno de los tres botones dispuestos en el eje horizontal de la caja de respuestas. Tras la respuesta, solo la opción correcta permanecía en la pantalla. En ambos casos, los participantes disponían de una segunda oportunidad para determinar el nombre y la profesión del personaje famoso, tanto en caso de no acertar como en caso de no conocer dicha información.

Tras un descanso de media hora (18:30 h), comenzó la fase de entrenamiento en la tarea asociativa que hemos denominado “tarea de congruencia semántica y perceptiva”. Las instrucciones se administraron de forma oral por las personas implicadas en el experimento. Al final de la explicación, los participantes fueron informados que al día siguiente se les administraría una tarea de memoria en la que deberían indicar si las caras presentadas en la fase de entrenamiento habían aparecido juntas o no. El hecho de que los sujetos supieran que al día siguiente habría una prueba de memoria tiene su importancia dado que el sueño parece facilitar de forma selectiva la consolidación de las memorias que serán relevantes en el futuro (Van Dongen *et al.* 2012).

En la tarea de congruencia semántica y perceptiva, se presentaron de forma emparejada caras famosas del mismo género. Las caras podían guardar una relación semántica en el caso de compartir la misma profesión (congruencia semántica), o no si las profesiones eran distintas (incongruencia semántica). Durante la administración de las instrucciones, no se hizo mención a esta relación. De acuerdo con las instrucciones administradas al comienzo de la tarea, los sujetos debían prestar atención explícita a los aspectos perceptivos de las caras y a sus profesiones, pero no al hecho de si las profesiones eran iguales o distintas.

Cada pareja se presentó 4 veces en bloques alternantes. En total, se presentaron 8 bloques con 24 ensayos cada uno, más un bloque de práctica al inicio. El intervalo entre ensayos fue de 2 s, y el intervalo entre bloques de 2 min, aunque en la mitad de la tarea se introdujo un intervalo de descanso algo más largo (10-15 min). Como se ilustra en la Figura 9A, cada ensayo comenzaba con la presentación de un punto de fijación en forma de cruz en el centro de la pantalla durante 2 s. Tras la desaparición de la cruz aparecían dos caras durante otros 2 s. A continuación, una cruz permanecía durante 5 s en el centro de la pantalla, y en este tiempo los sujetos debían retener la información relacionada con los aspectos perceptivos de la cara y con las profesiones. Finalmente, se les presentaba durante otros 3 s una cara, a la derecha o a la izquierda, y una profesión en el lado contrario. Los sujetos disponían de un máximo de 4,5 s para responder si la cara y/o la profesión se correspondían o no con las caras de los famosos que habían aparecido al comienzo del ensayo. La información de la derecha (ya fuese una cara o una profesión) hace referencia al famoso que aparecía a la derecha, y lo mismo ocurre con la información presentada en el lado izquierdo.

Para cada ensayo, había cuatro posibles respuestas. Si tanto la cara como la profesión se correspondían con las caras presentadas al inicio del ensayo, los sujetos debían presionar el botón central con la mano derecha (ejemplo del ensayo congruente incluido en Figura 9A), mientras que si ocurría lo contrario no debían presionar ningún botón. Si la información solo coincidía con el personaje de la izquierda debían presionar el botón situado en el extremo izquierdo del eje horizontal con la mano izquierda (ejemplo del ensayo incongruente incluido en Figura 9A) y si solo coincidía con el personaje de la derecha debían presionar el botón situado en el extremo derecho con la mano derecha. Cada pareja se presentó 4 veces en bloques alternantes, y en cada ocasión la respuesta correcta fue distinta.

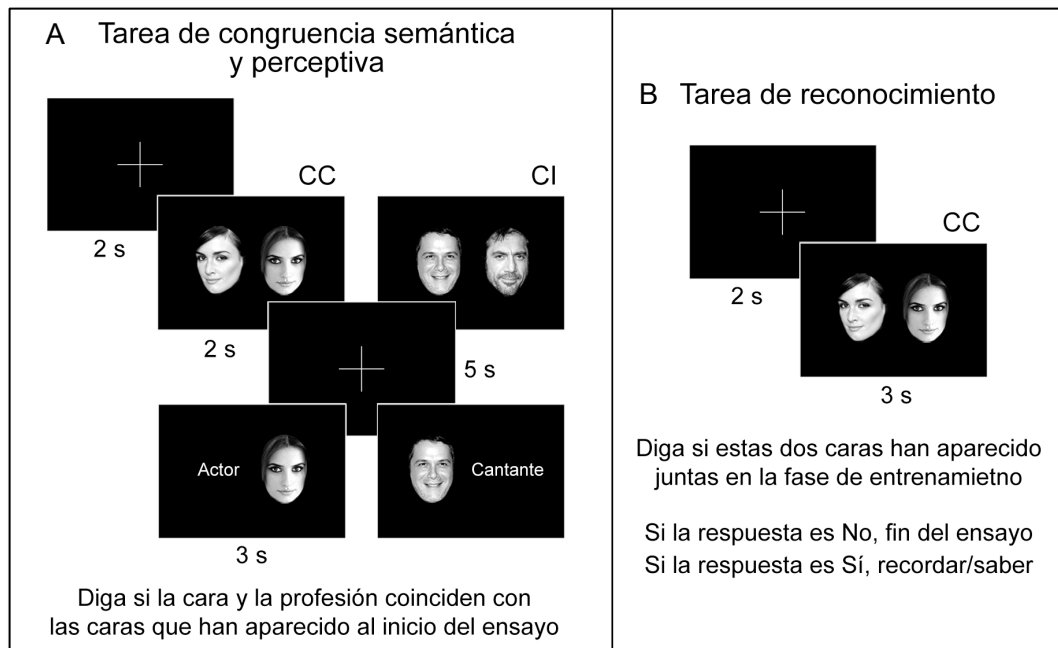


Figura 9. Ensayos correspondientes a las fases de entrenamiento y reconocimiento. **(A)** Tarea de congruencia semántica y perceptiva. Ejemplo de ensayos correspondientes a la condición de congruencia e incongruencia semántica. Tras el intervalo de retención de 5 s (representado por la aparición de la segunda cruz) aparece el estímulo de prueba. En el ejemplo de la condición de congruencia, el sujeto debe presionar el botón central de la caja de respuestas porque tanto la profesión como la cara han coincidido con el estímulo inicial. En el ejemplo de la condición de incongruencia, el sujeto debe presionar el botón situado en el extremo izquierdo del eje horizontal porque solo coincidió la cara presentada en el lado izquierdo. **(B)** Tarea de reconocimiento. Ensayo correspondiente a una pareja de caras presentada durante la fase de entrenamiento en la condición de congruencia semántica. En este caso el sujeto debe responder que sí la reconoce, y por tanto indicar si puede recuperar detalles adicionales relacionados con el evento (Recordar) o no (Saber). CC = caras congruentes; CI = caras incongruentes.

4.3.2. Fases de reconocimiento

Las fases de reconocimiento tuvieron lugar por la mañana (11:30 h) en dos sesiones realizadas en dos días consecutivos después de la fase de entrenamiento. En la primera sesión, la fase de reconocimiento estuvo precedida por una tarea de interferencia retroactiva, tarea muy similar a la tarea de congruencia semántica y perceptiva realizada en la tarde anterior. Sin embargo, en la segunda fase de reconocimiento, no se introdujo ninguna tarea de interferencia.

La interferencia retroactiva se ha introducido para acentuar las diferencias de grupo (control vs. privación de sueño) en la ejecución de la prueba de memoria. La interferencia puede hacerse de diferentes formas, pero si lo que se pretende es interferir la memoria de las asociaciones previamente adquiridas, lo habitual es romper la asociación manteniendo uno de los elementos. Por ejemplo, si en la tarde anterior los sujetos habían codificado la asociación A-B, durante la tarea de interferencia los sujetos deberán codificar las asociaciones A-C y B-D. Estudios previos han mostrado que esta estrategia resulta especialmente eficaz a la hora de evaluar el efecto beneficioso del sueño sobre la memoria asociativa (Ellenbogen *et al.* 2006; Sheth *et al.* 2012). En la tarea de interferencia del presente estudio, se rompieron las asociaciones de todas las parejas presentadas durante la fase de entrenamiento. Aun así, siempre se mantuvo constante la condición de congruencia de los personajes que conformaron la nueva pareja. Por ejemplo, supongamos que A-B y C-D son dos parejas que se presentan en la fase de entrenamiento y que comparten la profesión de actor en ambos casos. Si estos elementos se recombinan durante la tarea de interferencia, las nuevas parejas A-C/B-D o A-D/C-B también compartirán la profesión de actor, por lo que los cuatro personajes implicados estarán siempre asociados a una condición de congruencia semántica.

Durante la tarea de reconocimiento, las parejas se presentaron en dos formatos: (i) emparejadas como en la tarde anterior y (ii) emparejadas de una forma diferente pero cuidando que la recombinación perteneciera a la misma condición de congruencia semántica y que no coincidiera con las asociaciones presentadas en la tarea de interferencia. Aunque la presentación de los estímulos fue aleatoria, las asociaciones correctas e incorrectas nunca coincidieron en el mismo bloque. Esta regla implicaba que la pareja A-B no podía coincidir en el mismo bloque ni con la pareja A-M ni con la pareja B-P.

Como se ilustra en la Figura 9B, cada ensayo comenzó con una cruz central que permaneció en la pantalla durante 2 s. A continuación, se presentaron dos caras en el centro de la pantalla durante 3 s. El participante dispuso de un máximo de 4,5 s para indicar lo más rápido posible sin equivocarse si las caras habían aparecido juntas en la fase de entrenamiento o no. Si la

respuesta era afirmativa, aparecían en la pantalla las palabras “recordar” – “saber”. En estos casos, volvían a disponer de 3 s para emitir su respuesta. Si estaban seguros de haber visto las dos caras juntas en la fase de entrenamiento pero no podían recuperar ningún detalle adicional, debían responder “saber”; si por el contrario eran capaces de recuperar información adicional, entonces debían responder “recordar”. Los botones asociados a cada una de estas opciones en la caja de respuesta fueron contrabalanceados. Tras la finalización del primer bloque de práctica, se les pedía que pusieran algunos ejemplos de imágenes a las que hubieran respondido “saber” y otras a las que hubieran respondido “recordar”, con su correspondiente justificación. De esta forma, nos aseguramos de que habían entendido correctamente las instrucciones.

4.4. Protocolo experimental

Además de manipular la relación existente entre los estímulos presentados durante la fase de entrenamiento, se manipuló la cantidad total de sueño en la noche previa y posterior al entrenamiento. Para ello, los sujetos fueron asignados de forma aleatoria a una de las siguientes condiciones experimentales: (i) **Grupo control**. A estos sujetos se les permitió dormir un periodo de 8 horas (24:00-8:00 h) en la noche previa y posterior a la fase de entrenamiento. (ii) **Grupo privado de sueño en la noche pre-entrenamiento (PS_{Pre-E})**. A estos sujetos se les permitió dormir un periodo de 4 horas al final de la noche previa a la fase de entrenamiento (4:00-8:00 h) y un periodo de 8 horas (24:00-8:00 h) en la noche posterior. (iii) **Grupo privado de sueño en la noche post-entrenamiento (PS_{Post-E})**. A estos sujetos se les permitió dormir un periodo de 8 horas (24:00-8:00 h) en la noche previa a la fase de entrenamiento y un periodo de 4 horas al final de la noche siguiente (4:00-8:00 h).

Durante el periodo de privación de sueño, los sujetos siempre estuvieron acompañados bien por un técnico durante el periodo nocturno, bien por un amigo o familiar durante el periodo diurno. Durante el tiempo que permanecieron despiertos por la noche, los sujetos podían llevar

a cabo tareas no estresantes, como leer o ver películas. Se evitó en todo momento que los sujetos se quedaran dormidos. Todos los participantes durmieron en el laboratorio en la noche previa y posterior al entrenamiento. La tercera noche (antes de la segunda sesión de reconocimiento) durmieron en sus casas, durante un periodo que se les dijo no debía ser menor a 7 horas ni superior a 8 horas. La Figura 10 incluye un esquema del protocolo experimental llevado a cabo.

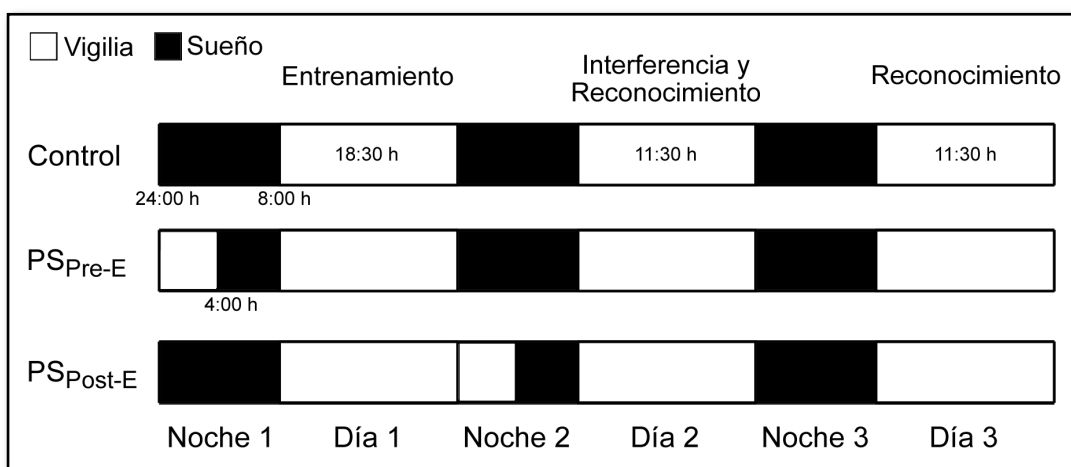


Figura 10. Protocolo experimental. El experimento se desarrolló en tres días consecutivos. El color negro hace referencia al periodo de sueño y el color blanco al periodo de vigilia. Cada una de las barras horizontales indica la condición experimental específica de cada grupo. PS_{Pre-E} = grupo privado de sueño en la noche previa al entrenamiento; PS_{Post-E} = grupo privado de sueño en la noche posterior al entrenamiento.

Los métodos de privación parcial de sueño han sido utilizados frecuentemente para estudiar los efectos del SOL y del sueño MOR sobre la consolidación de nuevas memorias (revisado en Rauchs *et al.* 2005). Esta estrategia consiste en privar de sueño durante la primera mitad o segunda mitad de la noche, intervalos de tiempo en los que predominan el SOL y el sueño MOR respectivamente (Hartmann 1966). Entre las ventajas de esta aproximación, se encuentra la disminución de los efectos negativos de la privación selectiva de una fase del sueño sobre los procesos de consolidación como resultado de las alteraciones en la concentración de corticoesteroides (Plihal & Born 1999). Sin embargo, una de sus desventajas es la respuesta

homeostática que se produce tras un periodo de privación de sueño. Es por ello que a menudo se han utilizado estas dos mitades del sueño como intervalos de retención entre la fase de entrenamiento y la fase de memoria. De esta forma se ha observado, por ejemplo, que la memoria episódica mejora más si el intervalo de retención se “rellena” con un periodo de SOL (*i.e.*, la fase de aprendizaje y de memoria se realizan justo antes y justo después de las primeras 3 horas de sueño, respectivamente) que si se “rellena” con un periodo de MOR (las fase de aprendizaje y de memoria se realizan justo antes y justo después de las 3 últimas horas de sueño, respectivamente) o de vigilia (Plihal & Born 1997).

En nuestro caso concreto, tanto la adquisición como la memoria se han evaluado a la mañana siguiente, tras un periodo de sueño de 4 h. Por lo tanto, más que evaluar el efecto de la privación del SOL sobre los procesos de codificación y consolidación de la memoria, estamos evaluando si las alteraciones en la regulación homeostática del sueño que se producen al prolongar el periodo de vigilia afectan a estos procesos de memoria.

Para determinar si la restricción de sueño incrementó los niveles de somnolencia subjetiva, administramos antes y después de finalizar cada tarea la Escala de Somnolencia de Stanford (*Stanford Sleepiness Scale*, Hoddes *et al.* 1973) validada en población española (Buela-Casal & Sierra 1994).

4.5. Análisis del comportamiento

4.5.1. Índices de los niveles de alerta/atención durante la fase de entrenamiento

Estudios previos han demostrado que tanto los niveles de alerta (*e.g.*, Thomas *et al.* 2000) como los niveles de atención sostenida, automática y selectiva (Chee *et al.* 2010; Zerouali *et al.* 2010) se ven afectados negativamente por la falta de sueño. La disminución de los niveles de

alerta y de atención podría tener consecuencias sobre la codificación, y por consiguiente, afectar a la ejecución de las tareas de memoria. Con el objetivo de evaluar estos efectos, se cuantificaron los lapsos de atención durante la tarea de congruencia semántica y perceptiva. Se consideró un lapso de atención i) cada vez que se produjeron dos o más omisiones incorrectas en ensayos consecutivos, ii) una respuesta con una latencia menor a 300 ms (anticipación), o iii) una respuesta con una demora mayor a 4 s. Adicionalmente, se calculó el coeficiente de variación intra-individual (*iCV*) de los TR como la razón entre la desviación típica de cada individuo y la media individual.

4.5.2. Índices de memoria

Con el objetivo de evaluar los efectos de la restricción de sueño sobre la memoria episódica se analizaron los siguientes índices: aciertos (responder de forma acertada que una asociación se ha presentado durante la fase de entrenamiento), falsas alarmas (responder de forma equivocada que una asociación se ha presentado durante la fase de entrenamiento), rechazos correctos (responder de forma acertada que una asociación no se ha producido durante la fase de entrenamiento) y omisiones (responder de forma equivocada que una asociación no se ha producido durante la fase de entrenamiento). Para evaluar la velocidad de procesamiento se cuantificaron los TR para los aciertos.

Como medida de reconocimiento global se utilizó el índice de discriminación (d') derivado de la teoría de detección de señales (Snodgrass & Corwin 1988):

$$d' = z \text{ Aciertos} - z \text{ Falsas Alarmas}$$

Aunque el índice d' se calculó separadamente para cada condición de congruencia semántica, también se calcularon dos índices adicionales, uno referido a la memoria general sin considerar la congruencia (d' *asociativa*) y otro que refleja la ganancia causada por el contexto semántico en el que se presentan las caras (d' *semántica*). Ambos índices fueron utilizados como regresores en los análisis de las oscilaciones EEG.

Además del índice de reconocimiento global d' , también se evaluó el reconocimiento basado en el recuerdo o en la recuperación de detalles adicionales (Rec) y el reconocimiento basado en la familiaridad (Fd'). Estos índices se basan en el modelo de “detección de señales de doble proceso” (Yonelinas *et al.* 1998). Este modelo asume que aunque algunos ítems se recuperen en base al recuerdo y otros en base a la familiaridad, habrá un grupo de ítems que se recordarán en base a estos dos procesos. Con el fin de no obviar estos últimos ítems, el índice de recuerdo (Rec) se estima sustrayendo el porcentaje de veces que el sujeto responde erróneamente Recordar (R) ante una asociación nueva (Rn) del porcentaje de veces que responde R correctamente ante asociaciones antiguas (Ra) y finalmente se divide entre el porcentaje de veces que el sujeto podría haber respondido R correctamente ($1 - Rn$).

$$Rec = (Ra - Rn) / (1 - Rn)$$

En el caso del reconocimiento basado en la familiaridad, se debe determinar en primer lugar la probabilidad de responder Saber (S) correctamente ante una asociación antigua (Fa) y la probabilidad de responder S incorrectamente ante una asociación nueva (Fn). La probabilidad de responder S ante una asociación antigua (Sa) es igual a la probabilidad de que la asociación antigua sea familiar (Fa) y que el sujeto no responda R ante dicha asociación (Ra):

$$Sa = Fa (1 - Ra)$$

A partir de esta ecuación obtenemos que $Fa = Sa / (1 - Ra)$. De igual modo, la probabilidad de que se recurra a la estrategia de familiaridad para una asociación nueva sería:

$$Fn = Sn / (1 - Rn)$$

Con la ayuda de las tablas estandarizadas que se usan para determinar d' puede determinarse Fd' como la probabilidad de responder correctamente S a asociaciones antiguas (zFa) menos la probabilidad de responder incorrectamente S a las asociaciones nuevas (zFn).

$$Fd' = zFa - zFn$$

4.5.3. Análisis estadísticos del comportamiento

Todos los análisis estadísticos de la respuesta comportamental se realizaron con el programa SPSS v.21 (SPSS Inc., Chicago, IL). Los efectos de las distintas manipulaciones experimentales sobre la memoria se evaluaron mediante análisis mixtos de la varianza (ANOVA) para la primera y segunda fase de reconocimiento por separado. El modelo lineal general incluyó la congruencia semántica (congruencia vs. incongruencia) como variable intra-sujetos y la privación de sueño (control vs. PS_{Pre-E}, o control vs. PS_{Post-E}) como variable inter-sujetos. La homogeneidad de varianzas se evaluó con el test de Levene. La *W* de Mauchly se utilizó para evaluar si el modelo estadístico cumplía la asunción de esfericidad. Estos análisis se realizaron para cada variable dependiente por separado. Por último, se utilizó la *t* de Student para evaluar los efectos de interacción.

4.6. Protocolo de registro y análisis de las oscilaciones cerebrales

4.6.1. Registros de EEG

Los registros de EEG fueron realizados durante la fase de entrenamiento y la primera fase de reconocimiento tanto en el grupo control como en el grupo PS_{Pre-E}. El protocolo de registro incluyó 59 electrodos de EEG (Fp1, Fp2, AF7, AF3, AFz, AF4, AF8, F7, F5, F3, F1, Fz, F2, F4, F6, F8, FT7, FC5, FC3, FC1, FCz, FC2, FC4, FC6, FT8, T7, C5, C3, C1, Cz, C2, C4, C6, T8, TP7, CP5, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, TP8, P7, P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, P8, PO7, PO3, POz, PO4, PO8, O1 y O2), 4 electrodos de electrooculografía (EOG) para registrar movimientos oculares horizontales y verticales, y 2 electrodos de electromiografía (EMG) colocados sobre los músculos submentonianos para registrar el tono muscular. Todos los electrodos se referenciaron al promedio de la actividad registrada en ambos mastoides (A1 y

A2). La ubicación de los electrodos de EEG sobre el cuero cabelludo se realizó siguiendo las coordenadas de la versión extendida del Sistema Internacional 10-20 (Jasper 1958).

Se utilizaron electrodos de disco de 10 mm de diámetro chapados en oro y con una longitud de cable de 152 cm (Grass, Inc., referencia FS-E5GH-60). Antes de colocar el electrodo sobre la superficie del cuero cabelludo, se frotó la zona de interés con un bastoncillo empapado en crema abrasiva para eliminar las células muertas y la grasa de la piel. Posteriormente, se rellenó la copa de cada electrodo con una pasta electrolítica conductora (Ten20™, Weaver) para facilitar la conductancia eléctrica entre la piel y el electrodo. Los electrodos de EEG se fijaron al cuero cabelludo con colodión (solución al 4%, Panreac, referencia 141278.0314), mientras que los electrodos de EOG y EMG se adhirieron a la piel con cinta quirúrgica extra-adhesiva (Fixomull®, BSN medical GmbH). Para acelerar el proceso de fijación y secado del colodión se aplicó aire comprimido a cada electrodo colocado sobre el cuero cabelludo. Los valores de impedancia de todos los electrodos se mantuvieron siempre por debajo de 5 kΩ. Las señales electrofisiológicas fueron amplificadas (BrainAmp MR, Brain Vision®), filtradas (filtro de paso de banda 0,1-100 Hz), digitalizadas (250 Hz, resolución 16-bits) y almacenadas para su análisis posterior.

4.6.2. Pre-procesamiento de la señal EEG

La Figura 11 muestra en un diagrama los diferentes pasos que hemos seguido desde la realización de los registros EEG hasta la obtención de los resultados estadísticos, no solo a nivel de superficie (electrodos) sino también a nivel de generadores corticales (estimados mediante filtros espaciales de *beamforming*).

Con el objetivo de identificar y eliminar los artefactos de origen extracerebral de los registros de EEG se aplicó el Análisis de Componentes Independientes (ICA), concretamente el algoritmo Infomax (Bell & Sejnowski 1995) implementado en el programa Brain Vision Analyzer (v.1.05). Los artefactos musculares y oculares fueron identificados a partir de sus distribuciones

topográficas, espectro de potencia y dinámica temporal. A continuación, estos artefactos fueron sustraídos de la señal EEG original, y la señal resultante fue revisada manualmente para posteriormente descartar aquellos segmentos de EEG que aún contuvieran artefactos. Finalmente, los registros resultantes fueron transformados a una referencia promedio común (voltaje promedio de las señales registradas por todos los electrodos; véase Figura 11A) para eliminar los efectos de la referencia original sobre la fase de las oscilaciones registradas (Schiff 2005).

En este trabajo se han analizado exclusivamente los segmentos de EEG asociados a aquellos ensayos pertenecientes a la fase de entrenamiento y a la primera fase de reconocimiento que fueron reconocidos correctamente en esta última prueba (verdaderos positivos). Este matiz es importante, porque la mayoría de los trabajos que han evaluado los mecanismos cerebrales asociados a la codificación han empleado el paradigma de la memoria subsecuente (Paller & Wagner 2002), según el cual se comparan los ensayos que son recordados frente a los que son olvidados en la posterior prueba de memoria. En el presente estudio, esta clasificación no fue posible porque el número de errores no fue lo suficientemente alto como para asegurar una buena razón señal-ruido en los ensayos no recordados.

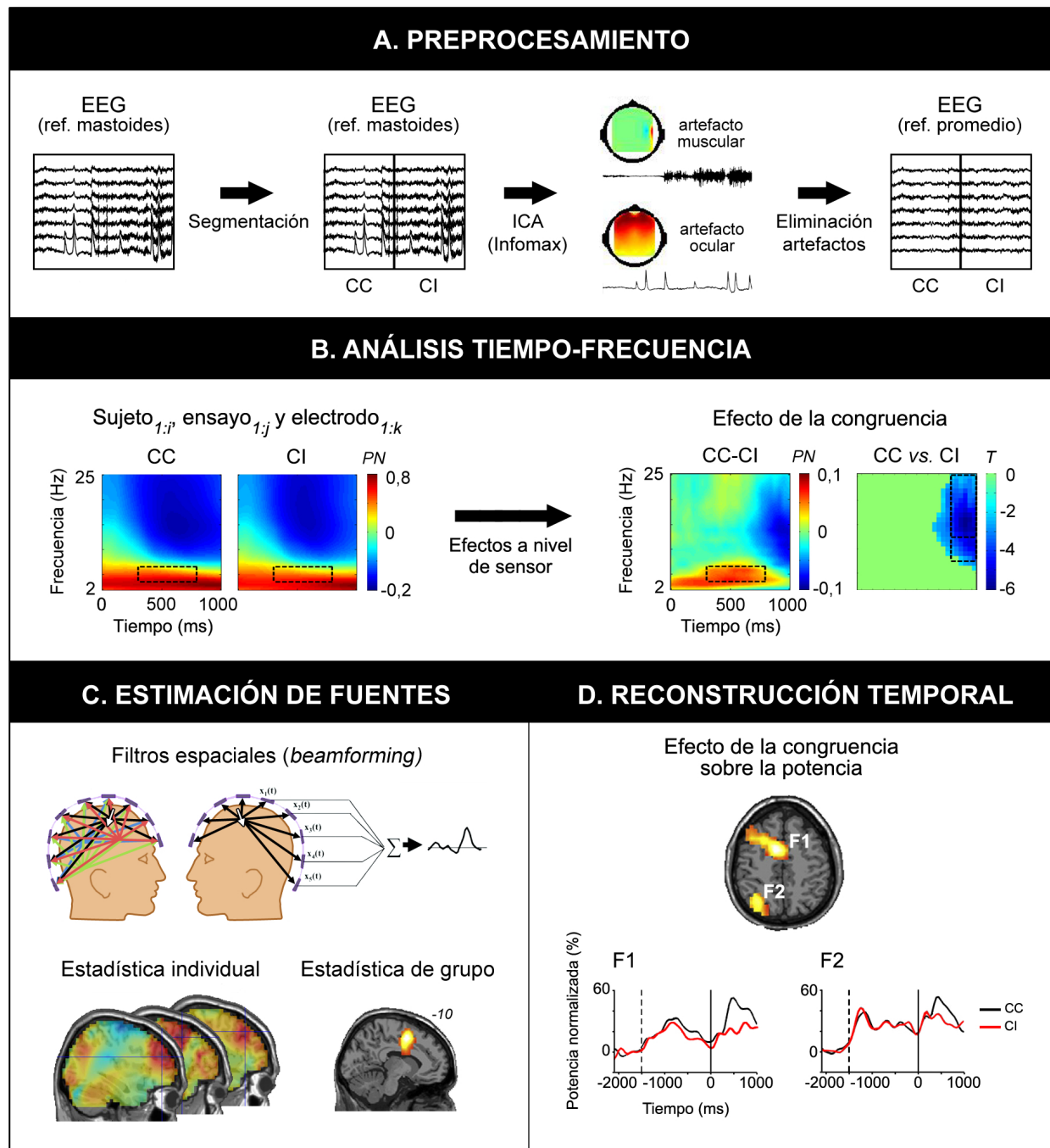


Figura 11. Protocolo de análisis de las oscilaciones EEG. **(A)** Pre-procesamiento. Se seleccionan los segmentos de EEG de cada sujeto asociados a ensayos congruentes e incongruentes (CC e CI), separadamente. A continuación, se aplica el Análisis de Componentes Independientes (ICA) para identificar primero y eliminar después los artefactos musculares y oculares de los registros de EEG. **(B)** Análisis tiempo-frecuencia. Las señales de cada sensor, ensayo y sujeto se transforman a los dominios tiempo-frecuencia. Posteriormente, se identifican los instantes de tiempo y los componentes de frecuencia donde el efecto significativo de la congruencia, de la restricción de sueño o de la interacción

alcanza su máximo valor, bien a partir del mapa *t*-test realizado sobre el promedio de todos los electrodos, bien a partir de una estadística multivariada (CC vs. CI). El valor resultante se utiliza, por una parte, para extraer la información de la fase (ver subapartado 4.6.4.1), y por otra, para determinar las ventanas espectro-temporales donde posteriormente se estima la localización de los generadores de las oscilaciones EEG (recuadros en líneas discontinuas), siempre y cuando dicho componente de frecuencia también muestre un cambio significativo con respecto a la línea base en los dos grupos. **(C)** Estimación de los generadores corticales de las oscilaciones EEG. Se aplican filtros espaciales (*beamforming*) para extraer el dipolo eléctrico (flecha blanca) derivado de la actividad EEG en una localización cortical, eliminando la actividad de los dipolos restantes. La señal de EEG registrada en los electrodos resulta de la contribución mezclada de múltiples generadores (líneas de colores). Tras aplicar los filtros espaciales, se consigue aislar la señal procedente de un solo generador (líneas negras en el panel de la derecha). Cuando esto se realiza para todos los vóxeles en los que se ha dividido la corteza cerebral, se obtienen mapas de activación para cada ensayo y sujeto. A continuación, se hace una estadística a nivel individual seguida de otra a nivel de grupo. A partir de los mapas estadísticos no paramétricos se identifican las coordenadas de los vóxeles que muestran el estadístico máximo. **(D)** Reconstrucción temporal de la señal EEG procedente de los generadores corticales (e.g., F1 y F2). Aplicando los filtros espaciales sobre las coordenadas de los vóxeles seleccionados en **(C)**, se transforman al dominio del tiempo las señales de los generadores corticales. A partir de estas, se extraen las curvas de potencia espectral sobre las que se realiza otra estadística para determinar los efectos en el tiempo de una condición experimental. PN = potencia normalizada con respecto a la potencia media de la línea base.

4.6.3. Análisis tiempo-frecuencia de las oscilaciones EEG

Con el objetivo de determinar los efectos de la congruencia semántica y de la privación de sueño sobre la potencia espectral de las oscilaciones EEG durante la codificación y posterior recuperación de la memoria, se ha realizado un análisis tiempo-frecuencia de las señales EEG registradas en la fase de entrenamiento y en la primera fase de reconocimiento para cada electrodo y ensayo. Para ello, hemos empleado la transformada wavelet que ha mostrado ser especialmente eficaz para estudiar cambios no estacionarios en diferentes rangos de frecuencia, mediante la utilización de ventanas que se ajustan adaptativamente al rango de frecuencias analizado (i.e., ventanas más anchas para las frecuencias más lentas y más estrechas para las frecuencias más rápidas) (Sheng 1996).

4.6.3.1. Aplicación de la transformada wavelet y extracción de la potencia espectral del EEG

Las señales de EEG fueron convolucionadas con una wavelet Morlet de 6 ciclos y una duración de ventana ajustada a cada frecuencia f ($\Delta T=5/f$), en un rango de frecuencias que se extendió de 2 a 25 Hz. El análisis tiempo-frecuencia para cada electrodo y ensayo se realizó con FieldTrip (Oostenveld *et al.* 2011), una herramienta de Matlab para el análisis de EEG y MEG desarrollada por el *Centre for Cognitive Neuroimaging* del *Donders Institute for Brain, Cognition & Behaviour* de Holanda.

Para evitar el efecto de borde introducido por la transformada wavelet, las ventanas de análisis se extendieron 2 s antes y después del periodo de interés. Las ventanas de análisis incluyeron un periodo previo a la presentación de las caras de 1900 ms y un periodo posterior de 7000 o 4000 ms según se tratara de la fase de entrenamiento o reconocimiento, respectivamente.

Una vez la señal quedó definida en el dominio del tiempo y de la frecuencia se extrajo su potencia espectral. Esta es una medida relativa que para cada componente de frecuencia e instante de tiempo se define como el incremento y/o decremento de potencia absoluta con respecto a la media de la potencia absoluta obtenida en la línea base. La razón entre el resultado de esta diferencia y la potencia obtenida en la línea base proporciona una medida que se conoce como *event-related desynchronization* (ERD) o *event-related synchronization* (ERS) (Pfurtscheller & Lopes da Silva 1999). Estas medidas de potencia se obtienen a partir de la señal registrada en cada electrodo y son por tanto medidas que hacen referencia a la sincronía (ERS) y desincronía (ERD) cortical que se produce a nivel local. Por el contrario, las medidas de sincronía de fase, independientes de la potencia, se obtienen a partir de las señales producidas por dos sensores (bivariadas) y hacen referencia a la sincronía entre regiones corticales distantes. Todos los análisis del presente estudio de Tesis hacen referencia a la sincronía/desincronía local.

A continuación, se promediaron los mapas de tiempo-frecuencia utilizando todos los ensayos para cada condición de la congruencia en cada sujeto, conservando así la contribución de la actividad oscilatoria que no está en fase con el estímulo (véase Figura 11B).

4.6.3.2. Análisis estadísticos a nivel de electrodo

Los análisis estadísticos a nivel de electrodo tuvieron una doble finalidad en el presente estudio. Por una parte, determinar en qué rango de frecuencia y en qué intervalo de tiempo se localizaron los efectos de las variables que se han manipulado. Y por otra, determinar las ventanas tiempo-frecuencia donde se estimaron los generadores de dicha actividad EEG.

En este estudio se ha aplicado una estadística multivariante basada en los mínimos cuadrados parciales (*Partial Least Squares*; PLS). Este método permite identificar simultáneamente en el dominio de la frecuencia, el espacio y el tiempo dónde se expresa el efecto experimental de manera más evidente mediante el cálculo de una serie de variables no correlacionadas denominadas vectores latentes (Lobaugh *et al.* 2001). Existen diferentes modalidades (McIntosh & Lobaugh 2004), pero en nuestro caso hemos usado dos de ellas: una que nos permite realizar diferentes contrastes de acuerdo con el diseño experimental utilizado; y otra que nos permite evaluar la relación existente entre la actividad cerebral y la ejecución en las tareas de memoria.

El análisis de PLS implica tres pasos: i) el cálculo de la matriz de covarianza entre la señal EEG normalizada y una matriz que bien contiene el diseño experimental (contrastos) o los índices de memoria (*d' semántica* o *d' asociativa*); ii) la descomposición en valores singulares de la matriz de covarianza; y iii) la representación de la solución más ajustada, que resulta de la combinación entre la variable latente con mayor covarianza y la señal EEG original (McIntosh *et al.* 1996).

La evaluación de las variables latentes arrojadas por el test de permutaciones permite determinar si el efecto representado en cada una de ellas es significativamente diferente del

azar. Para ello se aplica el PLS sobre 10000 repeticiones reasignando las condiciones experimentales a cada sujeto. En particular, para evaluar el efecto de la restricción de sueño sobre las oscilaciones EEG, los sujetos fueron reasignados al azar 10000 veces sin reemplazamiento a las dos posibles condiciones de sueño (controles y privación de sueño); mientras que para evaluar el efecto de la congruencia semántica se permutaron 10000 veces las condiciones de congruencia e incongruencia en cada sujeto. Este último procedimiento se aplicó igualmente para comparar la actividad EEG durante el intervalo de interés con aquella mostrada en la línea base. En el caso de las correlaciones, fueron los diferentes índices de memoria los que se permutaron para todos los sujetos. Por otra parte, para evaluar la estabilidad de las contribuciones máximas de los electrodos a las variables latentes se realizaron 2000 estimaciones mediante el método de *bootstrapping*. Este método efectúa repetidamente el test estadístico reasignando de forma aleatoria sujetos a cada grupo. El propósito del *bootstrapping* es determinar aquellas porciones de la señal que muestran un efecto experimental estable en la muestra de sujetos, de manera que solo se consideran relevantes aquellos resultados dos veces superiores al error estándar del *bootstrapping* ($p < 0,05$). Este procedimiento se ha llevado a cabo con la herramienta gratuita de Matlab PLScmd creada por Jimmy Shen (<http://www.rotman-baycrest.on.ca/pls/source/>).

Los contrastes estadísticos realizados fueron los siguientes: (i) comparar la actividad EEG durante el intervalo de interés con aquella registrada durante la línea base; (ii) comparar la actividad EEG asociada a la congruencia semántica con aquella asociada a la incongruencia semántica; (iii) comparar la actividad EEG registrada tras una noche normal de sueño (grupo control) con aquella registrada tras una restricción de sueño en la noche pre-entrenamiento (grupo PS_{Pre-E}); y (iv) estudio de la interacción entre estos dos factores (congruencia semántica y restricción de sueño). Cuando el PLS arrojó resultados significativos para alguno de estos contrastes, se aplicó una prueba estadística univariante (pruebas T para muestras independientes para el efecto de grupo; pruebas T para muestras pareadas para los contrastes de la línea base y de la congruencia; análisis mixto para el caso de la interacción entre el grupo y la congruencia; y correlación de Spearman para evaluar la relación con el comportamiento).

Estos análisis *post hoc* se realizaron en el mapa de tiempo-frecuencia resultante de promediar la señal en los electrodos que mostraron diferencias significativas en el PLS. Para corregir los falsos positivos que se derivan de las múltiples comparaciones (electrodos, muestras temporales y componentes de frecuencia) se aplicó el método de asignación aleatoria y múltiples comparaciones implementado en FieldTrip (Maris 2004; Nichols & Holmes 2002). Este método compara los estadísticos derivados de los datos originales con los máximos estadísticos resultantes del análisis de muestras provenientes de 1000 distribuciones al azar de los datos originales, de manera que solo se consideran los valores originales que superan el percentil 95% de la distribución construida a partir de los datos aleatorizados.

Finalmente, se seleccionaron para cada contraste significativo las ventanas tiempo-frecuencia que mostraron los máximos estadísticos corregidos por múltiples comparaciones, siempre y cuando la actividad EEG contenida en dichas ventanas hubiera resultado ser significativamente diferente de la línea base, y se mantuviera al menos durante 500 ms.

4.6.4. Estimación de los generadores del EEG

Para estimar la localización de los generadores corticales de las oscilaciones EEG se ha utilizado un filtrado espacial basado en el enfoque conocido como *beamforming*. A diferencia de los métodos basados en un modelo discreto de generadores múltiples, *beamforming* estima la contribución de una localización específica a la actividad oscilatoria registrada a nivel de electrodo tras eliminar la contribución de cualquier otra fuente generadora que no se corresponda con la localización de interés (Gross *et al.* 2001; Van Veen *et al.* 1997). El resultado es una imagen cerebral 3D compuesta por vóxeles, que contienen valores de potencia espectral. Para obtener estos valores de potencia espectral, primero se transforma la señal EEG de cada electrodo en cada ensayo al dominio tiempo-frecuencia, luego se aplica un procedimiento que permite extraer de cada ensayo la distribución de campos eléctricos incorporando información tanto de la amplitud absoluta como de la fase (Guderian & Düzel 2005), y finalmente se estima la densidad espectral compleja. A partir de este parámetro, se

calcula la matriz de densidad espectral cruzada (*cross-spectrum matrix*), que se utiliza posteriormente para estimar la potencia espectral del generador en cada vóxel de la corteza.

Por último, tras identificar los generadores corticales, se evalúan los efectos sobre las diferentes manipulaciones experimentales que hemos planteado en el presente trabajo. Una vez se localiza el efecto, se seleccionan los vóxeles más representativos (*i.e.*, los que muestran el estadístico máximo dentro de cada *cluster*), cuya señal se transforma al dominio del tiempo con el objetivo de determinar el intervalo de tiempo en el que el efecto se expresa con una mayor magnitud. En los siguientes apartados, se describen los diferentes pasos que se han seguido para determinar primero el efecto estadístico a nivel espacial y luego a nivel temporal.

4.6.4.1. Procedimiento para extraer la información de fase

El procedimiento que hemos utilizado para extraer la información de la fase de la señal EEG registrada en cada ensayo requiere calcular las diferencias de fase entre pares de electrodos en cada instante temporal (Guderian & Düzel 2005). Esta aproximación estima la consistencia de las diferencias de fase entre ensayos, independientemente de las relaciones de fase existentes entre la actividad EEG y el comienzo del estímulo. El resultado derivado de la aplicación de este procedimiento se utiliza posteriormente para recuperar la información de la amplitud en el tiempo, con lo que al final tenemos las distribuciones de campos eléctricos reales para cada ensayo con información sobre la amplitud y la fase. Estas distribuciones de campos eléctricos son utilizadas para modelar los generadores de la actividad EEG que no está en fase con el estímulo pero que muestra las mayores diferencias de amplitud entre condiciones experimentales y/o con respecto a la línea base. El primer paso es, por tanto, identificar mediante la aplicación del PLS el componente de frecuencia y el instante de tiempo donde se producen estas diferencias significativas (ver sección 4.6.4.2).

Una vez identificamos la latencia del componente de frecuencia que muestra mayor significación estadística (ya sea para el efecto de la restricción de sueño, congruencia o

interacción, o incluso para el efecto de la línea base), se aplica el método descrito por Guderian & Düzel (2005). Brevemente, este método utiliza la transformada wavelet continua para obtener la información de la amplitud absoluta y de la fase instantánea de la señal EEG registrada a partir de los electrodos en el componente de frecuencia seleccionado. En un siguiente paso, calcula la diferencia de fase de todos los electrodos respecto al que muestra máxima potencia espectral en cada sujeto. Estas diferencias se promedian utilizando todos los ensayos para obtener un valor que refleja la consistencia de las relaciones de fase entre ensayos. Aplicando la transformada wavelet inversa sobre estas fases promediadas y sobre los valores de amplitud instantáneos se obtiene una señal temporal con la misma frecuencia del componente de frecuencia seleccionado. Las señales obtenidas conservan la misma amplitud que las señales originales, pero ahora los electrodos guardan el mismo desfase relativo en todos los ensayos, lo que permite obtener una distribución de campo eléctrico consistente. Este procedimiento permite extraer de los generadores la parte de la actividad EEG que podría no haber estado en fase con el estímulo, pero cuyas interacciones guardaron la misma relación temporal ante el mismo tipo de procesamiento (actividad inducida).

4.6.4.2. Procedimiento para extraer la matriz de covarianza

Previamente al diseño de los filtros espaciales se calcula la matriz de covarianza. Para ello, los datos pre-procesados se filtran en la banda de frecuencia de interés utilizando un filtro paso banda de respuesta finita al impulso (FIR) con una ventana Kaiser de atenuación en frecuencia de 0,5 Hz y un orden de 1326. Posteriormente, se calculan las matrices de covarianza tanto para la línea base como para el intervalo de tiempo de interés en cada ensayo, y finalmente se promedian todos los ensayos, incluyendo un mismo número de ensayos para cada condición y sujeto. De esta forma nos aseguramos que cualquier diferencia entre condiciones al localizar los generadores corticales no se deba a diferencias en los filtros espaciales como resultado de posibles diferencias en la razón señal-ruido. El parámetro de regularización utilizado en ambos

pasos de localización fue de 0,001% con respecto al primer valor singular obtenido tras la descomposición en valores singulares de la matriz de covarianza.

4.6.4.3. Cálculo de la matriz *leadfield*

A continuación se calcula la matriz *leadfield* que contiene la contribución de los componentes ortogonales (x, y, z) de un generador dipolar referido a cada electrodo de registro para cada vóxel estudiado. Para ello se utiliza un modelo de conducción realista BEM (*Boundary Element Method*) de tres compartimentos, cerebro, cráneo y cuero cabelludo, con conductividades de 0,33 S/m, 0,0042 S/m y 0,33 S/m, respectivamente. El modelo está basado en una imagen de RM de alta resolución creada por el *McConnell Brain Imaging Centre del Montreal Neurological Institute* (MNI) tras promediar 27 imágenes T1 de un sujeto representativo (Colin27) (ver más detalles en Oostenveld *et al.* 2001).

4.6.4.4. Aplicación del filtrado espacial con *beamformer*

A diferencia de otros métodos, el procedimiento de *beamforming* permite analizar la actividad que no está en fase con el estímulo sin necesidad de tener un conocimiento a priori del número de generadores activos. El principal inconveniente es la gran sensibilidad de este procedimiento a la presencia de generadores muy correlacionados entre sí. Para minimizar este problema, se ha utilizado el método implementado por Diwakar *et al.* (2011). En primer lugar, se ha aplicado un *beamformer* dual para identificar la localización de los pares de generadores correlacionados en los datos de cada sujeto. A continuación se ha aplicado un *beamformer* con restricciones múltiples que elimina la actividad procedente de dichos generadores (Dalal *et al.* 2006; Sekihara *et al.* 2004). Este procedimiento se ha implementado en Matlab sobre la base de los *beamformers* de FieldTrip.

En breve, primero aplicamos un *beamformer* dual (*dual core beamformer*, DCBF) que nos permite calcular la orientación y la potencia de pares de fuentes altamente correlacionadas,

mediante el uso de un filtro espacial que considera de forma simultánea las matrices *leadfield* de las dos fuentes al mismo tiempo (Diwakar *et al.* 2011). Esto se logra mediante una búsqueda de Powell modificada en la cual se localizan los pares de generadores que maximizan los mapas volumétricos de potencia. En este estudio se realizaron 1000 búsquedas por sujeto, obteniéndose un par de generadores en cada búsqueda. Sin embargo, dado que los generadores correlacionados son máximos estables en los datos, la mayoría se encontraron en más de un 1,5% de las búsquedas. Tras descartar aquellos generadores encontrados en menos de 15 búsquedas y los que se hallaron separados por una distancia inferior a 5 cm, se obtuvieron aproximadamente 9 generadores correlacionados por sujeto. Al calcular los filtros espaciales de cada vóxel se tuvieron en cuenta las matrices *leadfields* de todos los generadores correlacionados de cada sujeto con el objetivo de suprimir la actividad de los mismos y estimar correctamente la actividad atribuida al vóxel de interés. Una vez obtenidos los filtros espaciales, se calcularon los mapas de potencia espectral normalizados (pseudo z-score) para cada ensayo (Van Veen *et al.* 1997). Esta normalización reduce la contribución del ruido cuya potencia incrementa conforme nos alejamos de los electrodos (Vrba & Robinson 2001).

4.6.4.5. Reconstrucción de las fuentes generadoras al dominio del tiempo

Los generadores de interés se restringen a aquellos vóxeles que muestran máximos locales en los *clusters* obtenidos tras aplicar los contrastes estadísticos sobre las imágenes cerebrales obtenidas con *beamforming*. A continuación, estas señales se reconstruyen al dominio del tiempo con los filtros espaciales obtenidos tras aplicar el *beamformer* con restricciones múltiples. Para obtener la orientación principal del dipolo del generador, los filtros se optimizan utilizando una descomposición en valores singulares (SVD; Gross *et al.* 2001). El filtro espacial optimizado se aplica sobre las señales EEG filtradas en el intervalo de frecuencia de interés. A partir de las señales de los generadores, se calcula para cada ensayo los cambios de potencia espectral con respecto a la línea base. Y finalmente, se aplican los mismos contrastes

estadísticos en el tiempo para localizar el intervalo donde los efectos fueron significativos siguiendo el procedimiento que se explica en el apartado siguiente.

4.6.4.6. Estadística aplicada sobre las imágenes obtenidas con *beamforming*

Para evaluar el efecto de la restricción de sueño, de la congruencia, de la interacción y de la posible relación entre los cambios en la actividad cerebral y los diferentes índices de memoria, hemos aplicado un procedimiento jerárquico, que incluye un primer análisis a nivel individual y un segundo análisis a nivel grupal. Para los análisis a nivel individual, se han utilizado pruebas T para muestras independientes sobre las imágenes de potencia espectral de los generadores EEG obtenidos para todos los ensayos. Estas pruebas evalúan los cambios de potencia espectral con respecto a la línea base o los cambios de potencia espectral al comparar las dos condiciones de la congruencia. A partir de la estadística individual, se han obtenido imágenes de valores T sobre las que se ha aplicado la estadística a nivel de grupo. El efecto de la restricción de sueño y de la congruencia también se ha evaluado mediante pruebas T , mientras que para estudiar la relación con la memoria se ha aplicado la R de Spearman en cada grupo por separado. A la hora de evaluar la relación con la d' asociativa, se han promediado los resultados de potencia espectral y de reconocimiento para las dos condiciones de la congruencia, mientras que para determinar la relación con el índice d' semántica, se han restado los valores de potencia espectral asociados a las imágenes incongruentes de las congruentes (lo mismo que se hizo a nivel de comportamiento). Si las correlaciones alcanzan la significación estadística en al menos uno de los grupos, se comparan las pendientes de regresión de los dos grupos. Para ello, primero se transforman los valores R a puntuaciones z , y luego se aplica el test de Fisher para muestras independientes. Finalmente, para reducir el número de falsos positivos debido al gran número de vóxeles analizados, se ha utilizado el método de Monte Carlo junto con el método de *clustering* (Nichols & Holmes 2002). Dado que este análisis asume dependencia entre los *clusters* (*Random Field Theory*), los mapas de cada sujeto se han suavizado con un filtro Gaussiano de 10 mm.

Las coordenadas del vóxel que muestran el valor estadístico máximo dentro de cada *cluster* significativo se transforman desde el espacio MNI (Montreal Neurological Institute; Colin 27) al espacio Talairach (Talairach & Tournoux 1988) mediante la aplicación del algoritmo no lineal implementado por Matthew Brett en la función `mni2tal` de Matlab (<http://www.imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>), con el objetivo de identificar el área de Brodmann (BA) al que pertenece ese vóxel según el atlas WFU Pick Atlas (Maldjian *et al.* 2003).

4.6.4.7. Estadística aplicada sobre la reconstrucción temporal de los generadores obtenidos con *beamforming*

Para identificar los intervalos de tiempo donde los contrastes alcanzaron la significación, se utilizó el método de asignación aleatoria y del máximo estadístico, porque de esta manera se controla simultáneamente la razón de *family wise error* para todos las muestras temporales (Maris 2004; Nichols & Holmes 2002, véase apartado 4.6.5.1).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Resultados comportamentales

5.1.1. Efectos de la restricción de sueño sobre la somnolencia subjetiva

Los diferentes grupos de participantes fueron estadísticamente homogéneos en cuanto a edad o género. Tampoco hubo diferencias en lo que respecta al tiempo total de sueño, tal como revelaron las puntuaciones de los cuestionarios de sueño que los sujetos rellenaron en la semana previa al experimento, ni en las puntuaciones obtenidas en la Escala de Somnolencia de Epworth, administrada justo antes de realizar la fase de entrenamiento y previamente a la realización de la prueba de interferencia en la sesión 1. Por lo tanto, ninguna de estas variables se introdujeron como covariables en el resto de los análisis realizados. La Tabla 1 incluye la media y desviación típica (DT) para cada uno de estos parámetros en cada grupo del estudio.

Tabla 1. Perfil demográfico, parámetros de sueño y de somnolencia de los diferentes grupos.

Grupo	Edad	Género (H/M)	Tiempo total de sueño (h)	ESE (Fase de entrenamiento)	ESE (Tarea de interferencia)
Control	21,6 ± 2,1	10/10	7,92 ± 0,73	2,16 ± 0,83	1,79 ± 0,53
PS _{Pre-E}	22,3 ± 2,7	9/11	7,77 ± 0,44	2,75 ± 1,02	1,55 ± 0,51
PS _{Post-E}	21,5 ± 3,0	10/10	7,93 ± 0,56	2,00 ± 0,74	2,45 ± 1,00

ESE = Escala de Somnolencia de Epworth; H = hombre; M = mujer PS_{Pre-E} = grupo privado de sueño en la noche pre-entrenamiento; PS_{Post-E} = grupo privado de sueño en la noche post-entrenamiento.

5.1.2. Efectos de la restricción de sueño sobre los índices de atención y comportamiento en las tareas de entrenamiento e interferencia

Los niveles de atención evaluados con diferentes índices no se vieron afectados por la restricción de sueño aplicada en la noche antes o después del entrenamiento. Así, la cantidad de lapsos de atención fue muy reducida en todos los casos, solo algún sujeto de cada grupo mostró 1 o 2 lapsos de atención para las caras incongruentes ($TR > 4000$ ms). Aunque de media, el grupo control fue 160 ms más rápido que los dos grupos privados de sueño, esta diferencia no alcanzó la significación. El coeficiente de variación intra-individual (iCV) tampoco difirió entre grupos (control: $0,27 \pm 0,01$; PS_{Pre-E} : $0,27 \pm 0,01$; PS_{Post-E} : $0,26 \pm 0,009$). Resultados muy similares se obtuvieron durante la codificación de la tarea de interferencia el día después del entrenamiento.

La restricción de sueño tampoco afectó a ninguno de los índices comportamentales derivados de las tareas de entrenamiento e interferencia. La Tabla 2 incluye la media y DT de cada grupo para cada uno de estos índices en cada tarea, a excepción de las falsas alarmas en más de 2 ensayos consecutivos y de las anticipaciones ($TR < 300$ ms) porque ninguno de los grupos en manifestó estos tipos de lapsos.

Tabla 2. Índices comportamentales (media \pm DT) obtenidos por los diferentes grupos durante la fase de entrenamiento y tarea de interferencia.

Índices comportamentales	Tarea de entrenamiento			Tarea de interferencia		
	Control	PS_{Pre-E}	PS_{Post-E}	Control	PS_{Pre-E}	PS_{Post-E}
Aciertos %	$0,64 \pm 0,06$	$0,64 \pm 0,07$	$0,64 \pm 0,09$	$0,66 \pm 0,08$	$0,68 \pm 0,05$	$0,64 \pm 0,11$
Rechazos %	$0,21 \pm 0,05$	$0,21 \pm 0,03$	$0,20 \pm 0,06$	$0,21 \pm 0,05$	$0,20 \pm 0,04$	$0,19 \pm 0,06$
Falsas alarmas %	$0,11 \pm 0,11$	$0,11 \pm 0,07$	$0,13 \pm 0,12$	$0,11 \pm 0,12$	$0,11 \pm 0,07$	$0,13 \pm 0,17$
Omisiones %	$0,03 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,03$	$0,03 \pm 0,02$	$0,02 \pm 0,02$	$0,02 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,03$
TR (aciertos)	$1361 \pm 271,2$	$1524,6 \pm 304$	$1490,1 \pm 241,2$	$1230,2 \pm 239,7$	$1367,4 \pm 288,9$	$1349,8 \pm 287,2$
TR > 4000 ms	$0,08 \pm 0,24$	$0,08 \pm 0,33$	$0,03 \pm 0,11$	0	0	0
iCV	$0,27 \pm 0,04$	$0,27 \pm 0,04$	$0,27 \pm 0,04$	$0,24 \pm 0,07$	$0,22 \pm 0,04$	$0,23 \pm 0,04$

PS_{Pre-E} = grupo privado de sueño en la noche pre-entrenamiento; PS_{Post-E} = grupo privado de sueño en la noche post-entrenamiento; iCV = ratio entre la DT intra-individual y la media individual.

5.1.3. Aciertos y falsas alarmas en las pruebas de memoria

La Tabla 3 incluye las medias y DT de los aciertos y falsas alarmas para el reconocimiento global, y para las respuestas derivadas del procedimiento recordar/saber para cada una de la sesiones de evaluación. Esta información aparece para cada condición de congruencia y para cada grupo por separado. Los ANOVAs mostraron una mayor tasa de aciertos para las caras congruentes que para las incongruentes en las dos sesiones de evaluación de la memoria. Estos efectos fueron significativos para la memoria de reconocimiento global ($12,9 < F_{(1,38)} < 23,3$; $p < 10^{-3}$), y para el reconocimiento basado en el recuerdo de aspectos contextuales ($30,4 < F_{(1,38)} < 45,1$; $p < 10^{-5}$).

Tabla 3. Resultados (media±DT) de la tasa de aciertos y de falsas alarmas durante la tarea de reconocimiento en las sesiones 1 (con interferencia previa) y 2 (sin interferencia previa).

		Reconocimiento en sesión 1			Reconocimiento en sesión 2		
		Control	PS _{Pre-E}	PS _{Post-E}	Control	PS _{Pre-E}	PS _{Post-E}
Tasa de aciertos							
Reconocimiento global							
	Congruencia	0,64±0,15	0,68±0,18	0,67±0,14	0,62±0,16	0,69±0,19	0,70±0,16
	Incongruencia	0,58±0,14	0,62±0,16	0,57±0,15	0,56±0,18	0,61±0,17	0,58±0,19
Recordar							
	Congruencia	0,44±0,23	0,45±0,20	0,49±0,20	0,41±0,22	0,48±0,21	0,52±0,25
	Incongruencia	0,32±0,20	0,29±0,22	0,33±0,18	0,31±0,23	0,25±0,17	0,35±0,25
Saber							
	Congruencia	0,47±0,18	0,58±0,18	0,45±0,23	0,47±0,18	0,59±0,21	0,49±0,24
	Incongruencia	0,44±0,20	0,55±0,16	0,42±0,21	0,43±0,22	0,55±0,17	0,42±0,21
Tasa de falsas alarmas							
Reconocimiento global							
	Congruencia	0,38±0,14	0,43±0,17	0,36±0,19	0,38±0,14	0,37±0,19	0,34±0,18
	Incongruencia	0,43±0,15	0,45±0,16	0,35±0,16	0,39±0,16	0,48±0,20	0,32±0,16
Recordar							
	Congruencia	0,15±0,13	0,12±0,14	0,16±0,15	0,12±0,16	0,11±0,14	0,16±0,16
	Incongruencia	0,15±0,17	0,12±0,14	0,10±0,10	0,14±0,19	0,13±0,17	0,07±0,09
Saber							
	Congruencia	0,28±0,18	0,38±0,16	0,27±0,17	0,29±0,17	0,33±0,17	0,25±0,18
	Incongruencia	0,33±0,18	0,41±0,15	0,29±0,16	0,29±0,17	0,44±0,20	0,28±0,15

PS_{Pre-E} = grupo privado de sueño en la noche pre-entrenamiento; PS_{Post-E} = grupo privado de sueño en la noche post-entrenamiento.

La restricción de sueño realizada en la noche previa al entrenamiento supuso un incremento en la tasa de aciertos para el reconocimiento basado en la familiaridad en las dos sesiones de evaluación ($F_{(1,38)} = 4,2$; $p < 0,05$). En el caso del reconocimiento basado en el recuerdo, el ANOVA mostró un efecto de interacción significativo ($F_{(1,38)} = 5,4$; $p < 0,03$) debido a que el grupo PS_{Pre-E} tuvo más dificultades que el grupo control para recuperar detalles del evento en el caso de las caras semánticamente incongruentes (ver Tabla 3). En cuanto a las falsas alarmas, el resultado más llamativo fue el efecto de interacción hallado en la sesión 2, tanto para el reconocimiento global ($F_{(1,38)} = 4,3$; $p < 0,05$) como para el reconocimiento basado en la familiaridad ($F_{(1,38)} = 5,1$; $p < 0,03$). Los análisis *post hoc* revelaron una mayor tasa de falsas alarmas durante el reconocimiento de las caras incongruentes en el grupo PS_{Pre-E} ($p < 0,002$), hecho que no se extendió al grupo control ($p > 0,7$). Este resultado parece deberse a que el grupo PS_{Pre-E} cometió más falsas alarmas que el grupo control durante el reconocimiento de las caras incongruentes basado en la familiaridad ($p < 0,02$).

5.1.4. Índices de reconocimiento en las pruebas de memoria

5.1.4.1. Efectos de la restricción de sueño aplicada en la noche pre-entrenamiento

La Figura 12 muestra los resultados de los análisis estadísticos realizados sobre los distintos índices de memoria para el grupo control y para el grupo PS_{Pre-E} en las dos sesiones de memoria. Los ANOVAs con la congruencia semántica (congruencia vs. incongruencia) como factor intra-sujetos y la restricción de sueño (controles vs. PS_{Pre-E}) como factor inter-sujetos mostraron que la memoria de reconocimiento global (d') fue mejor para las caras semánticamente congruentes que para las incongruentes, tanto en la primera sesión de evaluación tras aplicar una tarea de interferencia ($F_{(1,38)} = 15,6$; $p < 0,001$) como en la segunda sesión, en la que no se aplicó ninguna interferencia ($F_{(1,38)} = 22,4$; $p < 10^{-4}$).

El efecto beneficioso de la congruencia semántica se extiende igualmente al índice de reconocimiento basado en el recuerdo de detalles relacionados con el evento (*Rec*) en ambas sesiones de evaluación (Sesión 1: $F_{(1,38)} = 31,4$; $p < 10^{-5}$; Sesión 2: $F_{(1,38)} = 22,5$; $p < 10^{-4}$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el caso del reconocimiento basado en la familiaridad (Fd').

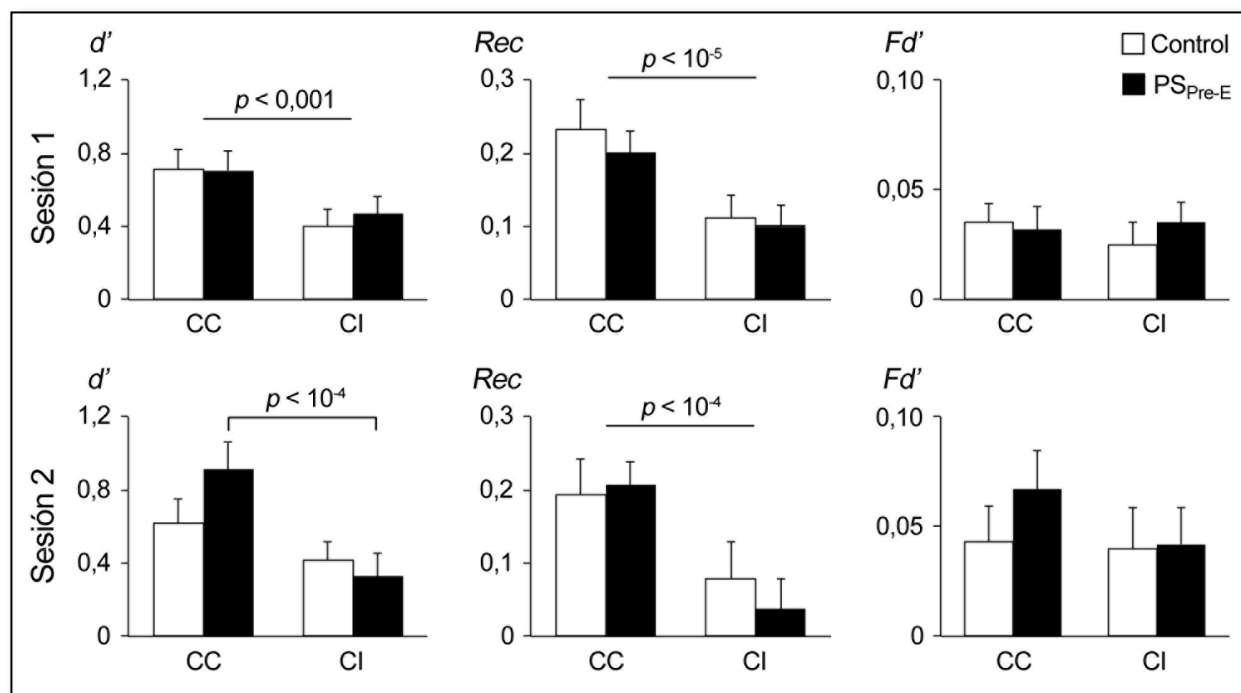


Figura 12. Efecto de la restricción de sueño en la noche pre-entrenamiento sobre la memoria asociativa. Se han representado la media y el error típico de la media para los índices de reconocimiento global (d'), reconocimiento basado en el recuerdo (*Rec*) y reconocimiento basado en la familiaridad (Fd') obtenidos en respuesta a las caras congruentes (CC) e incongruentes (CI), en el grupo control y en el grupo privado de sueño antes del entrenamiento (PS_{Pre-E}), tanto en la sesión 1 de evaluación de la memoria, tras haber realizado una prueba de interferencia, como en la sesión 2, en la que no se aplicó ninguna interferencia. Las líneas horizontales sobre las barras indican la existencia de un efecto principal de la congruencia. Es importante notar que únicamente hubo efecto de interacción para el índice d' en la sesión 2 (en este caso se muestra el resultado del *post hoc*).

Tanto el grupo control como el grupo PS_{Pre-E} mostraron un efecto de la congruencia muy similar, excepto para el índice de reconocimiento obtenido en la segunda sesión de evaluación, tal como se extrae del efecto de interacción arrojado por el ANOVA ($F_{(1,38)} = 5,2$; $p < 0,03$).

Mientras que el grupo control no mostró diferencias en la memoria para las caras congruentes e incongruentes, el grupo PS_{Pre-E} mostró un aumento de la precisión para el reconocimiento global de las caras congruentes en detrimento de las caras incongruentes ($p < 10^{-4}$). Este efecto se debió, en parte, a que el grupo PS_{Pre-E} mostró un mayor reconocimiento basado en la familiaridad para las caras congruentes y un menor reconocimiento basado en el recuerdo para las caras incongruentes (Figura 12). No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que los efectos de interacción no fueron significativos para ninguno de estos dos índices de reconocimiento.

5.1.4.2. Efecto de la restricción de sueño aplicada en la noche post-entrenamiento

Como se observa en la Figura 13, el reconocimiento fue mejor para las caras famosas con igual profesión que para las caras cuyas profesiones fueron distintas, tanto en la primera ($F_{(1,38)} = 16,5$; $p < 0,001$) como en la segunda sesión de evaluación ($F_{(1,38)} = 6,7$; $p < 0,02$). El mismo efecto se replicó para el reconocimiento basado en el recuerdo de los detalles relacionados con el evento (*Rec*) en la Sesión 1 ($F_{(1,38)} = 26,2$; $p < 10^{-5}$) y en la Sesión 2 ($F_{(1,38)} = 15,5$; $p < 0,001$).

En contra de nuestra hipótesis inicial, el grupo PS_{Post-E} fue un 60% más preciso que el grupo control en la segunda sesión de evaluación. Aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística, sí que hubo una tendencia que pudiera consolidarse al incrementar el tamaño de la muestra ($p < 0,07$). De hecho, en el caso de la incongruencia semántica, esta tendencia fue especialmente evidente para el índice de reconocimiento basado en el recuerdo, aunque ni el efecto de grupo ni el de interacción alcanzaran la significación estadística.

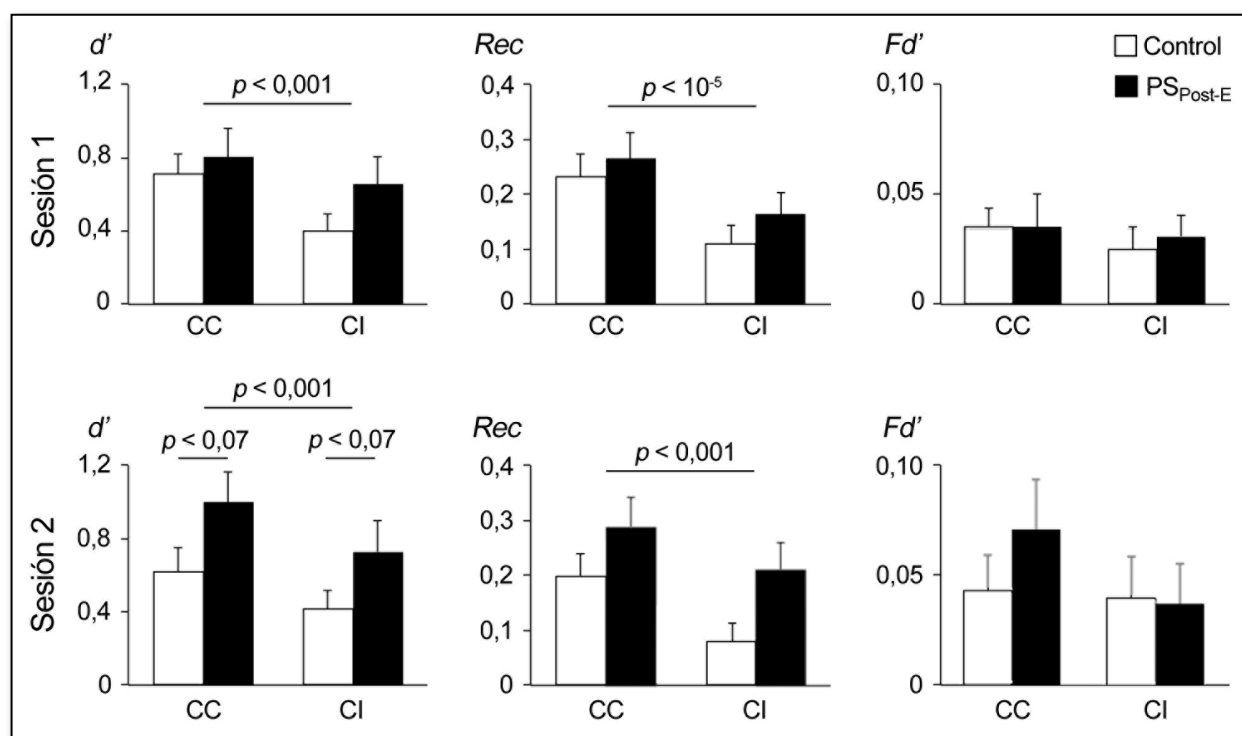


Figura 13. Efecto de la restricción de sueño en la noche post-entrenamiento sobre la memoria asociativa. Se han representado la media y el error típico de la media para los índices de reconocimiento global (d'), reconocimiento basado en el recuerdo (Rec) y reconocimiento basado en la familiaridad (Fd') obtenidos en respuesta a las caras congruentes (CC) e incongruentes (CI), en el grupo control y en el grupo privado de sueño después del entrenamiento (PS_{Post-E}), tanto en la sesión 1 de evaluación de la memoria, tras haber realizado una prueba de interferencia, como en la sesión 2, en la que no se aplicó ninguna interferencia. Las líneas horizontales sobre las barras indican la existencia de un efecto principal. Es importante notar que las diferencias entre grupos mostraron una tendencia hacia la significación estadística ($p < 0,07$) para el índice d' en la sesión 2.

5.1.5. Tiempos de reacción en las pruebas de memoria

La Tabla 4 muestra las medias y las DT de los TR ante las caras congruentes e incongruentes en cada una de las sesiones de evaluación de la memoria, tanto para las respuestas basadas en el reconocimiento global como para las respuestas derivadas del procedimiento recordar/saber en cada una de la sesiones de evaluación. Esta información se presenta por separado para cada condición de congruencia y para cada grupo.

Los análisis estadísticos de los TR arrojaron resultados similares a los obtenidos para los índices de precisión. El ANOVA que incluyó al grupo PS_{Pre-E} mostró que el reconocimiento de las caras semánticamente congruentes fue más rápido que el reconocimiento de las caras incongruentes, tanto en la primera ($F_{(1,38)} = 23,9; p < 10^{-4}$) como en la segunda sesión de evaluación de la memoria ($F_{(1,38)} = 7,6; p < 0,009$). El grupo control solo emitió respuestas más rápidas cuando se comparó con el grupo PS_{Post-E} en la sesión 2, con diferencias cercanas a la significación estadística ($p < 0,07$). De nuevo, el efecto de interacción no fue significativo en ninguno de los casos.

Tabla 4. Media (DT) para los TR obtenidos durante la tarea de reconocimiento en las sesiones 1 (con interferencia previa) y 2 (sin interferencia previa).

	Reconocimiento en sesión 1			Reconocimiento en sesión 2		
	Control	PS _{Pre-E}	PS _{Post-E}	Control	PS _{Pre-E}	PS _{Post-E}
Reconocimiento global						
Congruencia	1515,7 (222,7)	1623,7 (295,6)	1608,2 (228,2)	1412,2 (256,0)	1440,7 (269,9)	1547,0 (279,6)
Incongruencia	1622,6 (256,3)	1673,9 (260,3)	1683,8 (269,5)	1455,6 (250,8)	1559,8 (277,8)	1623,9 (268,6)
Recordar						
Congruencia	1351,7 (221,5)	1403,5 (292,2)	1469,2 (166,9)	1201,7 (257,4)	1239,7 (237,0)	1340,5 (214,6)
Incongruencia	1496,4 (301,2)	1492,5 (236,1)	1543,6 (258,4)	1206,9 (264,8)	1268,8 (269,4)	1349,8 (254,9)
Saber						
Congruencia	1681,0 (300,9)	1749,2 (294,7)	1827,3 (306,6)	1589,3 (377,7)	1591,5 (350,2)	1783,5 (346,4)
Incongruencia	1711,4 (292,3)	1754,6 (292,9)	1856,2 (330,4)	1620,7 (390,0)	1647,7 (316,1)	1826,2 (324,0)

PS_{Pre-E} = grupo privado de sueño en la noche pre-entrenamiento; PS_{Post-E} = grupo privado de sueño en la noche post-entrenamiento.

5.2. Resultados electrofisiológicos

5.2.1. Fase de entrenamiento

5.2.1.1. Resultados a nivel de superficie (electrodos)

Para examinar los correlatos electrofisiológicos del efecto de la congruencia semántica y de la restricción de sueño aplicada en la noche pre-entrenamiento sobre la formación de la memoria asociativa durante la fase de entrenamiento, solo se consideraron aquellos ensayos que fueron correctamente reconocidos en la prueba de memoria realizada en la sesión 1.

La Figura 14A muestra el curso temporal de la potencia espectral relativa a la línea base para las caras congruentes e incongruentes durante la fase de entrenamiento, tanto en el grupo control como en el grupo PS_{Pre-E}. Los colores cálidos (amarillo y rojo) indican un aumento de la potencia espectral con respecto a la línea base (sincronía o ERS), mientras que los colores fríos (verde y azul) indican una disminución de la potencia espectral con respecto a la línea base (desincronía o ERD). Durante los primeros 500 ms posteriores a la presentación de las caras, se observó un incremento significativo de la potencia normalizada con respecto a la línea base en la banda theta ($p < 0,001$). Aunque estas diferencias fueron detectadas por el PLS en prácticamente todos los electrodos tanto en el grupo control como en el grupo PS_{Pre-E}, fueron especialmente evidentes en electrodos posteriores, tal como se ilustra en los mapas topográficos de la potencia de theta normalizada (Figura 14B).

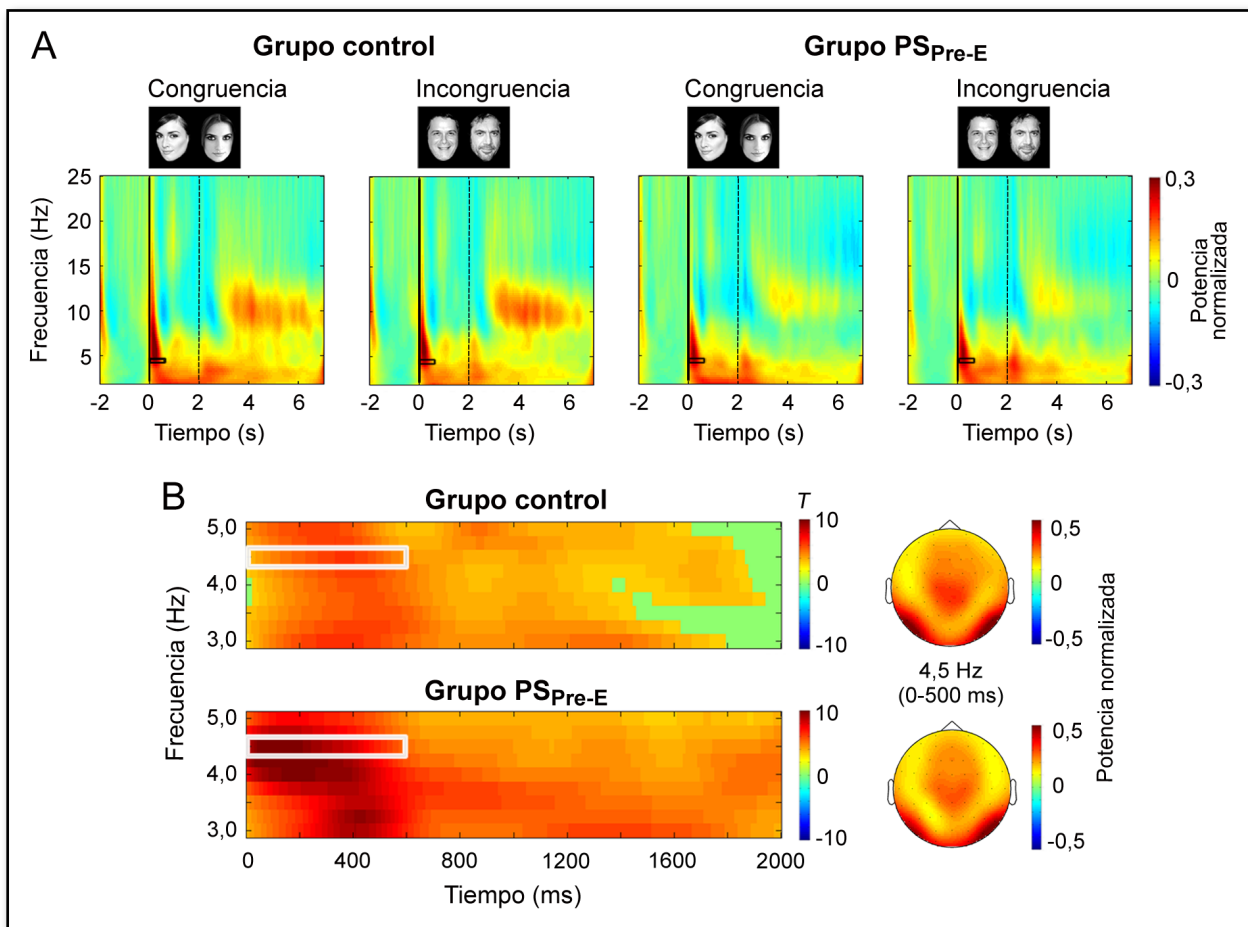


Figura 14. Espectrogramas de la actividad EEG asociada a la codificación exitosa de las asociaciones durante la fase de entrenamiento. **(A)** Condiciones de congruencia e incongruencia semántica para el grupo control y el grupo PS_{Pre-E}. En rojo se muestra el porcentaje de incremento y en azul el de decremento de potencia espectral respecto a la línea base (de -1 a -0,5 s tras la presentación de la primera cruz), resultado de promediar todos los ensayos, electrodos y sujetos. Las líneas verticales continuas indican el instante de tiempo en el que se presentaron las caras, y las discontinuas el momento en el que desaparecieron las caras y se presentó la cruz durante 5 s (periodo de retención). **(B)** A la izquierda, valores T significativos ($p < 0,05$) tras comparar la potencia normalizada de theta con la línea base (pruebas T para muestras pareadas corregidas por múltiples comparaciones tras promediar los electrodos donde el PLS mostró resultados significativos). Los recuadros blancos señalan la ventana espectro-temporal donde se estimó la localización de los generadores corticales de las oscilaciones theta (4,5 Hz; 0-500 ms). A la derecha, distribución topográfica de la potencia de theta normalizada en dicha ventana promediada para todos los sujetos.

El PLS no arrojó resultados significativos ni al comparar las dos condiciones de congruencia, ni al comparar los dos grupos, así como tampoco arrojó ningún efecto de interacción. Es por ello que se estimó la localización de los generadores corticales de theta en el período de máxima potencia espectral relativa a la línea base (0-500 ms desde el comienzo de las caras). Los resultados mostraron que los valores máximos de T aparecieron en 4,5 Hz y en 0 ms (tras corregir por múltiples comparaciones a lo largo del tiempo), por lo que este fue el componente de frecuencia que se seleccionó para extraer la información de la fase previamente a estimar la localización de los generadores corticales en un intervalo de 500 ms.

Durante el periodo de retención (entre 2000 y 7000 ms), el grupo control mostró un incremento de la potencia espectral de alfa respecto al grupo PS_{Pre-E}, tanto para las caras congruentes como incongruentes (Figura 14A). Sin embargo, el PLS no detectó estas diferencias tras corregir por múltiples comparaciones en las tres dimensiones (espacio, tiempo y frecuencia). Aun así, utilizamos este intervalo de tiempo para estimar la localización de los generadores de EEG. Dado que la comparación con la línea base no fue significativa en el grupo PS_{Pre-E}, esto supuso una drástica reducción de la razón señal-ruido que hizo imposible la estimación de los generadores mediante el procedimiento de *beamforming*.

5.2.1.2. Resultados a nivel de generadores

5.2.1.2.1. Efectos principales y de interacción

Tras estimar los generadores de las oscilaciones theta en los primeros 500 ms desde el comienzo de la presentación de las caras, se analizaron los efectos principales de la restricción de sueño y de la congruencia semántica. Si bien la actividad de los generadores no difirió entre los dos grupos, sí que se observó un efecto de la congruencia semántica. En particular, los análisis pusieron de manifiesto un aumento significativo de la potencia de theta ante las caras incongruentes en comparación con las congruentes ($p < 0,05$) en regiones frontales a nivel bilateral. Tras transformar al dominio del tiempo las señales de los vóxeles que mostraron el

estadístico máximo dentro de cada *cluster*, encontramos que este aumento de la potencia asociado a la incongruencia semántica comenzó a ser significativo a partir de los primeros 100 ms desde la presentación de las caras. Las diferencias significativas se iniciaron en el cíngulo anterior izquierdo (BA 24, 32), campos oculares frontales (BA 8) del hemisferio derecho y giro orbitofrontal del hemisferio izquierdo (BA 10), siguieron en el giro frontal medio (BA 6), entre 150 y 360 ms desde el comienzo de las caras, y finalizaron en el giro cíngulo anterior derecho (BA 32) y giro frontal inferior izquierdo (BA 11). La Tabla 5 muestra las coordenadas de los vóxeles que mostraron el máximo estadístico para cada *cluster*, su localización anatómica en la corteza cerebral, incluida una estimación aproximada de las áreas de Brodmann implicadas, y el intervalo de tiempo en el cual la actividad reconstruida mostró diferencias significativas tras corregir por múltiples comparaciones en el dominio del tiempo.

Tabla 5. Vóxeles cuya potencia de theta fue significativamente mayor para las caras incongruentes que para las congruentes durante la fase de entrenamiento.

Grupo Región cerebral	BA	x	y	z	T_{fuente}	Tiempo (ms)	T_{tiempo}	p
Todos los sujetos ($p_{cluster} < 0,005$)								
I Giro cíngulo anterior	32/24	-14	8	40	-3,1	48–412	-3,5 / -1,3	0,001–0,05
I Giro orbitofrontal	10	-15	57	13	-2,9	100–360	-3,2 / -2,8	0,002–0,007
I Giro frontal medio	6	-35	12	48	-2,5	152–360	-2,6 / -2,1	0,02–0,05
I Giro frontal inferior	11/47	-15	27	-22	-2,4	256–568	-3,1 / -2,6	0,003–0,02
D Giro frontal superior	8	25	27	58	-2,8	100–256	-2,9 / -2,7	0,006–0,05
D Giro frontal medio	6	30	12	38	-2,7	204–412	-3,1 / -2,6	0,004–0,01
D Giro cíngulo anterior	32	25	12	43	-2,6	256–308	-2,6	0,02
Grupo control ($p_{cluster} < 0,004$)								
I Giro cíngulo anterior	24	-15	2	33	-3,4	48–360	-3,4 / -3,1	0,002–0,007
D Giro frontal superior	8	15	12	58	-3,3	152–360	-3,7 / -2,8	0,002–0,02
	6	20	17	58	-3,0	204–256	-2,9 / -2,8	0,009–0,02
D Giro frontal medio	9	30	7	38	-2,7	48–464	-3,0 / -2,7	0,008–0,02

Nota: solo se incluyeron los *clusters* integrados por un mínimo de 20 vóxeles y que mostraron diferencias significativas en el tiempo tras corregir por múltiples comparaciones. Los valores de T y de p en el tiempo incluyen el valor más pequeño y el más grande dentro del intervalo significativo. BA = áreas de Brodmann; x, y, z corresponden a las coordenadas MNI (Colin27); I = hemisferio izquierdo; D = hemisferio derecho.

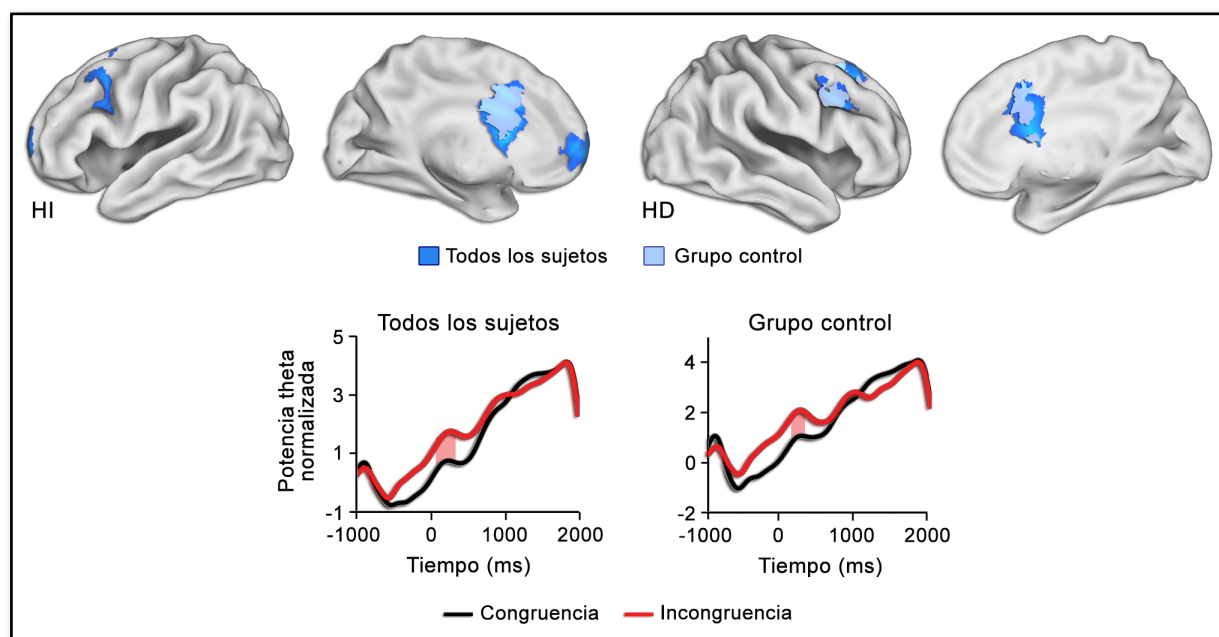


Figura 15. Mapas estadísticos no paramétricos derivados de la comparación de las dos condiciones de congruencia. Los resultados, solapados para todos los sujetos (azul oscuro) y para el grupo control (celeste), muestran un aumento significativo de la potencia de theta para las caras incongruentes en comparación con las congruentes. Este resultado se mantuvo cuando se incluyeron todos los sujetos en el análisis y cuando el análisis se limitó al grupo control. No se encontraron diferencias significativas entre las dos condiciones en el grupo PS_{Pre-E}. La información sobre los vóxeles que mostraron el máximo estadístico se incluye en la Tabla 5. En el panel inferior aparecen las señales transformadas al tiempo para la condición de congruencia (negro) e incongruencia (rojo), para el giro cingulado anterior izquierdo [-14 8 40] en el análisis que incluyó todos los sujetos y para un vóxel localizado en la misma región [-15 2 33] en el grupo control. La barra vertical rosa muestra el intervalo de tiempo en el que estas dos condiciones mostraron diferencias de amplitud en el tiempo tras corregir por múltiples comparaciones. HD: hemisferio derecho; HI: hemisferio izquierdo.

Aunque no hubo efecto de interacción significativo, quisimos evaluar si los generadores que contribuían al efecto de la congruencia eran similares en los dos grupos. Para ello repetimos el contraste de la congruencia en cada grupo por separado, limitando el análisis a los generadores resultantes del contraste realizado sobre todos los sujetos. Como se ilustra en la Figura 15 (ver también Tabla 5), el patrón de activación observado en el análisis anterior se debe fundamentalmente al grupo control (manchas celestes en la Figura 15). De hecho, únicamente el grupo control mostró un incremento significativo de la potencia de theta ante las

caras incongruentes con respecto a las congruentes en el cíngulo anterior a nivel bilateral, aunque las diferencias fueron más notables en el hemisferio izquierdo, y en regiones dorsolaterales de la corteza prefrontal del hemisferio derecho (BA 8, 9).

5.2.1.2.2. Correlación con los índices de memoria

Como hemos visto en el apartado anterior, los sujetos mostraron un aumento paradójico de la potencia de theta durante la presentación de las caras incongruentes. Cabría esperar, por tanto, que dicho incremento fuera en detrimento del beneficio de la congruencia en la tarea de memoria. Para evaluar esta hipótesis, realizamos un análisis de regresión en el que introdujimos como regresores el índice de memoria d' *semántica* y la diferencia de la potencia de theta entre congruencia e incongruencia durante la fase de entrenamiento en cada grupo por separado, esperando encontrar correlaciones positivas entre la potencia de theta y el índice de memoria. En línea con esta hipótesis, el grupo control mostró una correlación positiva significativa en el cíngulo anterior (BA 24) y posterior (BA 31, 23) a nivel bilateral y en el giro occipital inferior (BA 18, 19) y fusiforme (BA 37) del hemisferio izquierdo. Este resultado indica que cuanto mayor fue la potencia de theta para las caras incongruentes durante el entrenamiento en las regiones mencionadas, mejor reconocimiento se obtuvo para dichas caras en la prueba de memoria. Sin embargo, esta relación no se observó en el grupo PS_{Pre-E}. De hecho, cuando se evaluó si las pendientes de regresión de los dos grupos diferían entre sí, se encontraron diferencias significativas en el cíngulo anterior y posterior. La Tabla 6 muestra información sobre los vóxeles que mostraron el máximo estadístico en estos análisis. La Figura 16 muestra los mapas estadísticos no paramétricos resultantes de comparar las pendientes de regresión de los dos grupos, así como los diagramas de dispersión para los vóxeles representativos de los diferentes *clusters* derivados del análisis a nivel de generadores.

Tabla 6. Vóxeles en los que la diferencia en la potencia de theta entre la condición de congruencia e incongruencia durante la fase de entrenamiento correlacionó con la d' semántica derivada de la prueba de reconocimiento en la sesión 1.

Grupo Región cerebral	BA	x	y	z	R/Z_{fuente}	Tiempo (ms)	R/Z_{tiempo}	p
Grupo Control								
$p_{cluster} < 10^{-10}$								
I Giro cingulado anterior	24	0	-13	38	0,88	48-1036	0,6-0,9	< 0,009
D Giro cingulado posterior	31	5	-18	48	0,80	48-880	0,5-0,8	< 0,02
	23	5	-18	28	0,84	100-620	0,5-0,7	0,0003-0,02
$p_{cluster} < 0,003$								
I Giro occipital inferior	18/19	-50	-83	3	0,64	48-620	0,5-0,6	0,006-0,04
I Giro fusiforme	37	-45	-63	-2	0,69	152-308	0,6-0,7	0,002-0,007
Control > PS_{Pre-E} ($p_{cluster} < 0,002$)								
I Giro cingulado anterior	24	0	-18	38	3,40	48-984	2,8-3,9	0,001-0,003
D Giro cingulado posterior	31	5	-18	48	3,14	100-256	2,2-2,6	0,005-0,02

Nota: solo se incluyeron los *clusters* integrados por un mínimo de 20 vóxeles y que alcanzaron la significación estadística en el tiempo tras corregir por múltiples comparaciones. Los valores de R corresponden a la correlación de Spearman realizada en el grupo control mientras que el valor de Z resulta de comparar las pendientes de regresión entre grupos. Los valores de R , Z y de p en el tiempo incluyen el menor y mayor valor dentro del intervalo significativo. BA = áreas de Brodmann; x, y, z corresponden a las coordenadas MNI (Colin27); I = hemisferio izquierdo; D = hemisferio derecho.

A continuación evaluamos en qué regiones de la corteza el aumento de potencia de theta correlacionó de forma positiva con el índice d' asociativa obtenido en la primera prueba de memoria. Mediante este análisis es posible identificar las regiones implicadas en la codificación de pares de caras en la memoria a largo plazo, independientemente de si estas comparten o no la misma profesión. Estos análisis solo mostraron correlaciones positivas significativas ($p_{cluster} < 10^{-10}$) en el grupo PS_{Pre-E}, en regiones laterales de la corteza frontal derecha. Los vóxeles con estadístico máximo se localizaron en el giro frontal medio (BA 46; [55 47 8], $R = 0,7$) entre 48 y 204 ms ($R = 0,5$; $0,02 < p < 0,05$), y en el giro frontal superior (BA 6; [20 7 3], $R = 0,6$) entre 412 y 464 ms ($0,5 < R < 0,6$; $0,01 < p < 0,03$), así como en el giro cingulado posterior derecho alrededor de los 400 ms. Solo en este último caso, se encontraron diferencias significativas al comparar las pendientes de regresión de los dos grupos. Estos resultados se muestran en la Figura 17 (panel izquierdo) y en la Tabla 7.

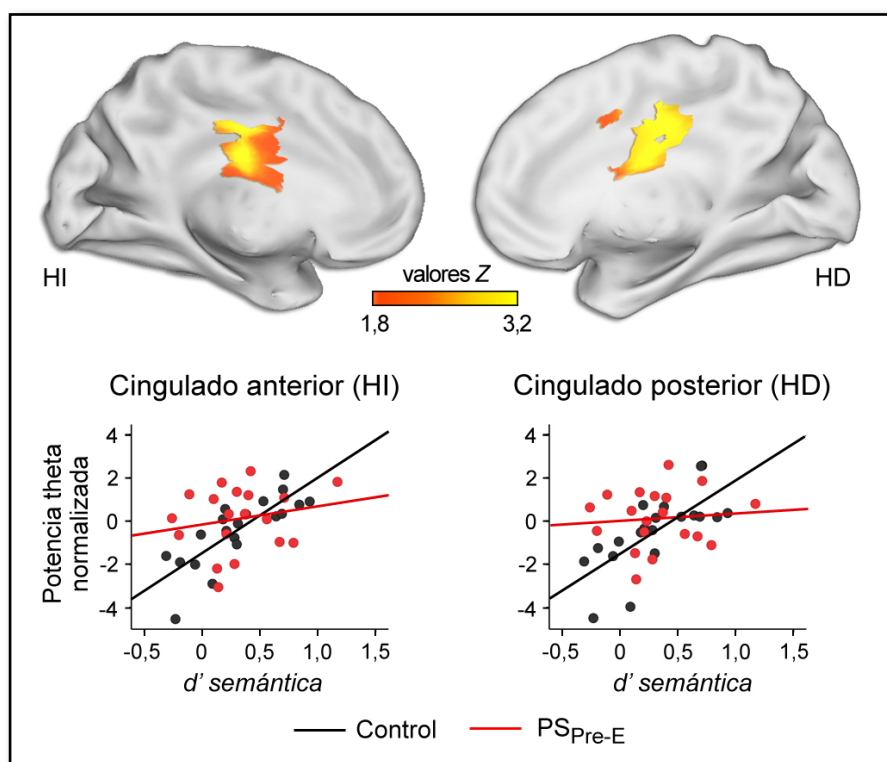


Figura 16. Diferencias de grupo en lo que respecta a la relación entre la diferencia de potencia de theta entre congruencia e incongruencia y la d' semántica. Mapas estadísticos no paramétricos resultantes de comparar las pendientes de regresión de los grupos control y PS_{Pre-E} obtenidas a partir de las correlaciones entre las diferencias de potencia de theta al comparar ensayos congruentes e incongruentes en la fase de entrenamiento y la d' semántica en la prueba de memoria de la sesión 1. Los resultados de la comparación a nivel de generadores se muestran en una vista medial del cerebro correspondiente al hemisferio izquierdo y derecho. El panel inferior muestra la comparación de las pendientes de regresión para un vóxel localizado en el giro cingulado anterior izquierdo [0 -13 38] y otro localizado en el cingulado posterior derecho [5 -18 48]. La Tabla 6 incluye información sobre los vóxeles representativos de los *clusters* derivados de esta correlación.

Dado que ambos grupos mostraron un beneficio de la congruencia, y que ninguno de los análisis fue capaz de identificar las regiones implicadas en la codificación exitosa de las caras congruentes, decidimos repetir las correlaciones en la corteza prefrontal ventrolateral, región que juega un papel clave en el efecto de la congruencia (Crespo-Garcia *et al.* 2012; Staresina *et al.* 2009). Esta región incluyó las áreas de Brodmann 44, 45, y 47. Los análisis mostraron correlaciones significativas con la d' para las caras congruentes tanto en el grupo control como en el grupo PS_{Pre-E} . Aunque no hubo diferencias en las pendientes de regresión al comparar los

dos grupos, los sujetos controles mostraron correlaciones positivas a nivel bilateral, mientras que el grupo PS_{Pre-E} lo hizo únicamente en el hemisferio derecho (BA 45). La Figura 17 (panel derecho) muestra estos resultados, resaltando con un círculo rojo la región donde se encontraron correlaciones significativas en el grupo PS_{Pre-E}. La información sobre los vóxeles representativos de cada *cluster* se incluye en la Tabla 7.

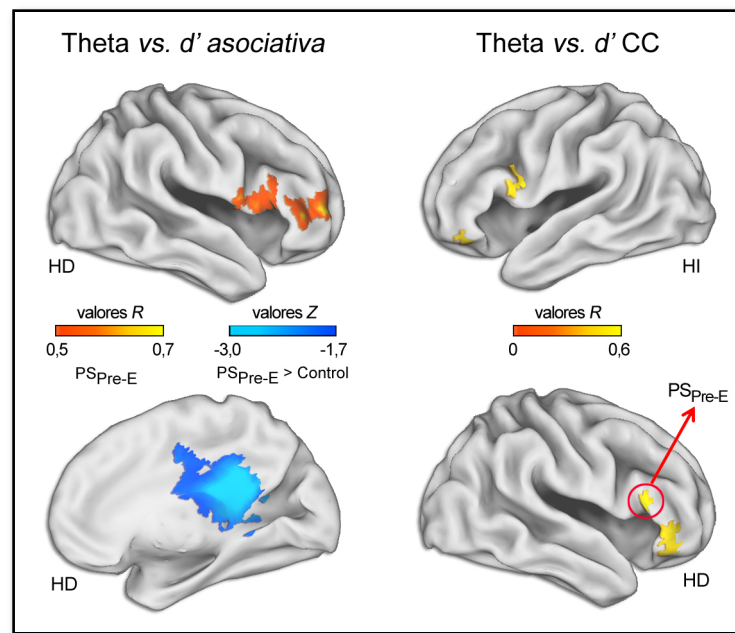


Figura 17. Relación entre la potencia de theta y diferentes índices de reconocimiento. **Panel izquierdo.** Mapas estadísticos no paramétricos resultantes de correlacionar en el grupo PS_{Pre-E} la potencia de theta con la *d'* asociativa en la sesión 1 de memoria. La correlación fue positiva tanto en las regiones con colores cálidos como en las que muestran colores fríos, pero en estas últimas se encontraron además diferencias en las pendientes de regresión al comparar los dos grupos. Los resultados de las correlaciones a nivel de generadores se muestran en una vista lateral y otra medial del hemisferio derecho. **Panel derecho.** Mapas estadísticos no paramétricos resultantes de correlacionar la potencia de theta con la *d'* para los ensayos congruentes (*d'* CC) de forma separada en el grupo control y en el grupo PS_{Pre-E} (resultado enmarcado en un círculo rojo). Este análisis fue realizado en la corteza prefrontal ventrolateral a partir de la herramienta WFU Pick Atlas (Maldjian *et al.* 2003). Los resultados de las correlaciones a nivel de generadores se muestran en vistas laterales del cerebro correspondientes a los dos hemisferios. En estos casos no hubo diferencias significativas en las pendientes de regresión al comparar los dos grupos. La Tabla 7 incluye información sobre los vóxeles representativos de los *clusters* obtenidos en estos dos contrastes. HI: hemisferio izquierdo; HD: hemisferio derecho.

Tabla 7. Relación entre la potencia de theta durante la fase de entrenamiento y diferentes índices de reconocimiento derivados de la fase de reconocimiento en la sesión 1.

Contraste Región cerebral	BA	x	y	z	R/Z_{fuente}	Tiempo (ms)	R/Z_{tiempo}	p
Theta vs. d' asociativa: PS_{Pre-E} ($p_{cluster} < 0,002$)								
D Giro frontal inferior	46/10	55	47	-2	0,68	48-204	0,5	0,03-0,05
I Giro cingulado posterior	31/23	-15	-43	28	0,67	204-308	0,5	0,02-0,03
Theta vs. d' asociativa: PS_{Pre-E} > Control ($p_{cluster} < 10^{-10}$)								
D Giro cingulado posterior	30/23/31	5	-43	23	-3,4	412-456	-2,1	< 0,02
Theta vs. d' CC (ROI = CPFvl): Control								
$p_{cluster} < 0,002$								
D Giro frontal inferior	45	55	37	3	0,6	100-412	0,5-0,7	0,002-0,02
	47	40	32	-12	0,6	152-412	0,5-0,6	0,003-0,04
$p_{cluster} < 0,02$								
I Giro frontal inferior	47	-40	27	-17	0,6	152-464	0,5-0,6	0,02-0,03
$p_{cluster} < 0,04$								
I Giro frontal inferior	44	-50	2	18	0,6	48-464	0,5-0,6	0,005-0,04
Theta vs. d' CC (ROI = CPFvl): PS_{Pre-E} ($p_{cluster} < 0,004$)								
D Giro frontal inferior	45	65	17	18	0,7	48-412	0,4-0,7	0,001-0,04

Nota: solo se incluyeron los *clusters* integrados por un mínimo de 20 vóxeles y que alcanzaron la significación estadística en el tiempo tras corregir por múltiples comparaciones. Los valores de *R* corresponden a la correlación de Spearman realizada en el grupo control mientras que el valor de *Z* resulta de comparar las pendientes de regresión entre grupos. Los valores de *R*, *Z* y *p* en el tiempo incluyen el menor y mayor valor dentro del intervalo significativo. BA = áreas de Brodmann; x, y, z corresponden a las coordenadas MNI (Colin27); I = hemisferio izquierdo; D = hemisferio derecho; ROI = región de interés; CPFvl = corteza prefrontal ventrolateral.

5.2.2. Fase de memoria

5.2.2.1. Resultados a nivel de superficie (electrodos)

Siguiendo el mismo criterio de la fase de entrenamiento, solo se analizaron los ensayos que posteriormente fueron reconocidos en la prueba de memoria realizada en la sesión 1 durante la prueba de reconocimiento. Al igual que ocurriera durante la codificación de las caras congruentes e incongruentes, los dos grupos mostraron un aumento de la potencia de theta tras la presentación de las caras durante la prueba de memoria (Figura 18A). Como sucedió en la fase de entrenamiento, ni el grupo ni la congruencia ejercieron un efecto significativo sobre la potencia espectral de las oscilaciones theta. El efecto de interacción tampoco fue significativo. Al igual que hicimos en la fase de entrenamiento, la estimación de los generadores se realizó en el intervalo espectro-temporal de máxima potencia relativa a la línea base, independientemente del contexto semántico y de la condición de sueño. En la Figura 18B se muestran los aumentos significativos de potencia en los 4 segundos que siguieron a la presentación de las caras para las frecuencias comprendidas entre 2 y 25 Hz, tanto en el grupo control como en el grupo PS_{Pre-E}. Es importante notar que el intervalo que mostró las máximas diferencias se corresponde con el componente 3 Hz (banda delta) durante los primeros 500 ms, siendo esta diferencia más evidente en las regiones posteriores.

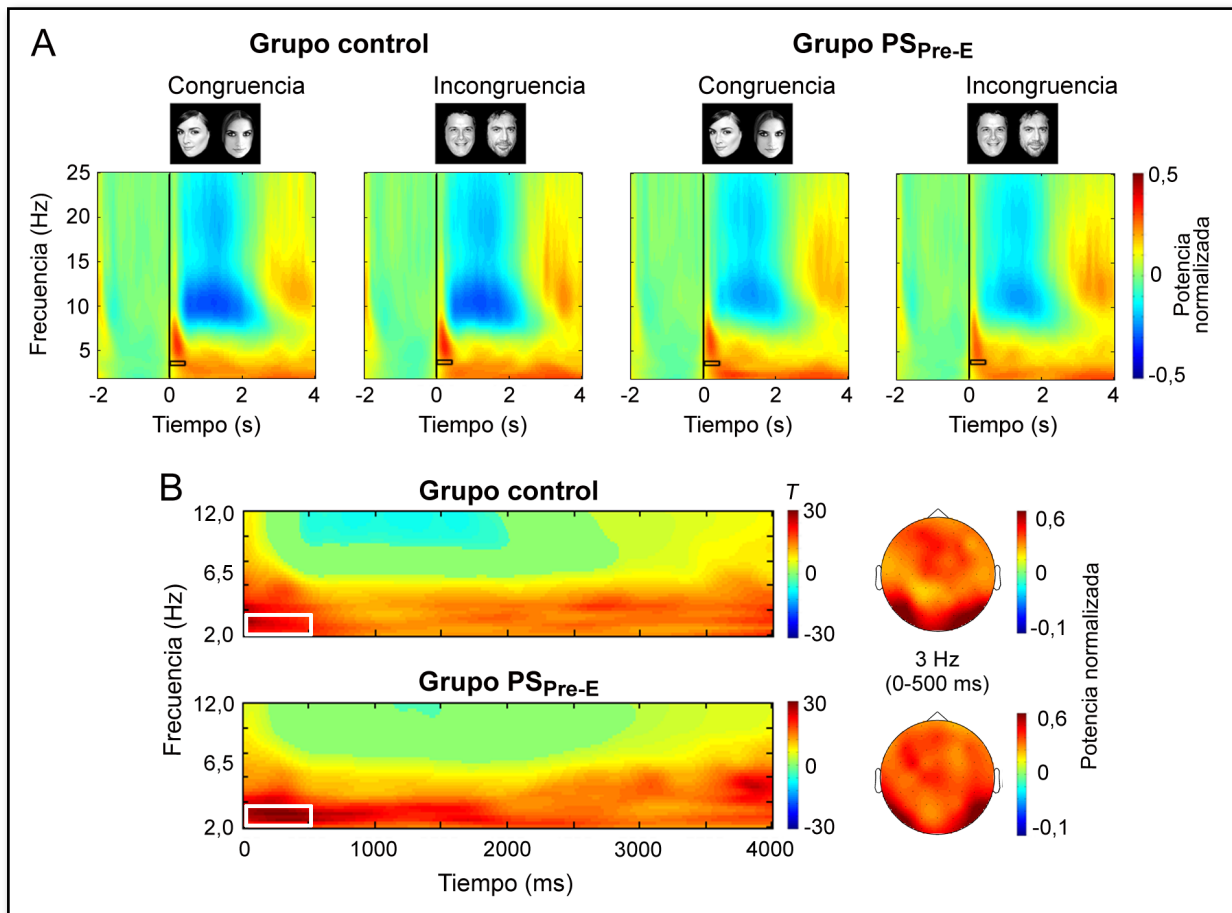


Figura 18. Espectrogramas de la actividad EEG asociada a la recuperación exitosa de las asociaciones durante la fase de memoria en la sesión 1. **(A)** Espectrogramas correspondientes a las caras que se presentaron en condiciones de congruencia e incongruencia semántica durante la fase de entrenamiento, tanto en el grupo control como en el grupo PS_{Pre-E}. En rojo se muestra el porcentaje de incremento y en azul el de decremento de potencia espectral respecto a la línea base (de -1 a -0,5 s tras la presentación de la primera cruz), resultado de promediar todos los ensayos, electrodos y sujetos. Las líneas verticales indican el instante de tiempo en el que se presentaron las caras. **(B)** A la izquierda, valores T significativos ($p < 0,05$) tras promediar todos los electrodos y compararlo con la media obtenida en la línea base (pruebas T para muestras pareadas corregidas por múltiples comparaciones). Los recuadros blancos señalan la ventana espectro-temporal donde se estimó la localización de los generadores corticales (3 Hz; 0-500 ms). A la derecha, distribución topográfica de la potencia de delta en dicha ventana promediada para todos los ensayos, electrodos y sujetos de cada grupo.

Los espectrogramas mostraron además una disminución de potencia de alfa entre 500 y 2000 ms después de la presentación de las caras, más pronunciada en controles que en el grupo

PS_{Pre-E} (Figura 19A). El PLS confirmó este resultado a nivel estadístico. Esta disminución de potencia de alfa fue máxima entre 500 y 1000 ms en electrodos posteriores, mientras que el valor máximo de T se obtuvo para el componente 10 Hz en este intervalo de tiempo en electrodos temporo-parietales a nivel bilateral (Figura 19B). Por lo tanto, este fue el componente de frecuencia que se utilizó para extraer la información de la fase, necesaria para la estimación de los generadores.

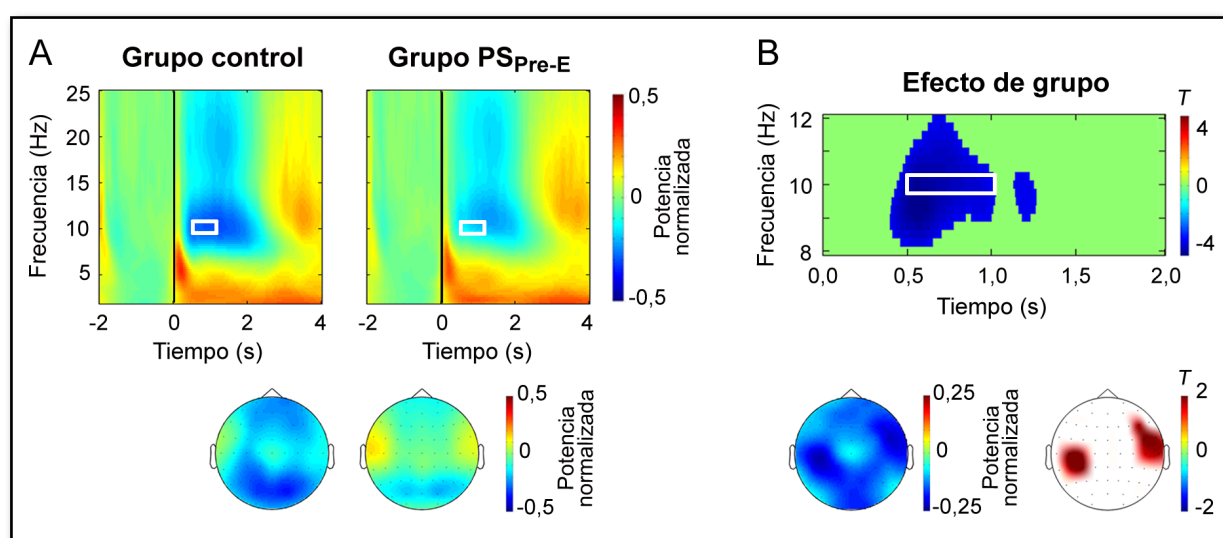


Figura 19. Efecto de la restricción de sueño sobre la actividad EEG asociada a la recuperación exitosa de las asociaciones durante la prueba de memoria en la sesión 1. **(A)** Espectrogramas resultantes de promediar la actividad de las dos condiciones de congruencia semántica en el grupo control y en el grupo PS_{Pre-E}. Los espectrogramas representan el porcentaje de incremento (rojo) o decremento (azul) de potencia con respecto a la línea base (entre -1 y -0,5 s), promediado a lo largo de los ensayos, electrodos y sujetos. Las líneas verticales indican el instante de tiempo en el que se presentaron las caras. **(B)** Ventana espectro-temporal en la que el grupo control mostró mayor desincronía en el rango de alfa que el grupo PS_{Pre-E} (prueba T para muestras independientes corregido por múltiples comparaciones). Los recuadros blancos señalan la ventana espectro-temporal donde se estimó la localización de los generadores corticales de las oscilaciones alfa (10 Hz, 0,5–1,0 s tras la presentación de las caras). El panel inferior muestra las distribuciones topográficas de la potencia normalizada de alfa en el intervalo de interés para cada grupo experimental en (A) y para la diferencia entre ambos grupos en (B), junto con aquellos electrodos donde el PLS puso de manifiesto diferencias significativas al comparar los dos grupos (valores de T en rojo).

5.2.2.2. Resultados a nivel de generadores

5.2.2.2.1. Efectos principales y de interacción

Como ocurriera a nivel de superficie, el efecto de grupo también fue significativo a nivel de generadores en lo que a la potencia de las oscilaciones alfa se refiere. La Tabla 8 muestra información sobre los vóxeles que mostraron el máximo estadístico en cada *cluster* y cuya señal transformada al tiempo también arrojó resultados significativos. Cabe destacar que el aumento de la desincronía de alfa mostrado por el grupo control fue evidente en una extensa red cortical que incluyó regiones del lóbulo frontal derecho y regiones fronto-temporo-parietales del hemisferio izquierdo. Las diferencias comenzaron a ser evidentes aproximadamente a los 250 ms desde el comienzo de las caras en el giro temporal superior izquierdo, seguido por diferencias que se iniciaron alrededor de los 400 ms en el giro temporal medio izquierdo, ínsula izquierda y giro frontal superior derecho. Unos 60 ms más tarde, las diferencias aparecieron en el giro fusiforme izquierdo y en el giro cingulado derecho. A partir de los 560 ms las diferencias de grupo se extendieron a otras regiones frontales a nivel bilateral y al lóbulo parietal inferior izquierdo.

Tabla 8. Vóxeles en los que la desincronía de alfa durante la prueba de reconocimiento fue mayor en el grupo control que en el grupo PS_{Pre-E}.

Condición Región cerebral	BA	x	y	z	T_{fuente}	Tiempo (ms)	T_{tiempo}	p
Todas las caras ($p_{cluster} < 0,003$)								
D Giro frontal superior	6\8	20	22	53	-3,1	464–1088	-3,5 / -2,5	0,001-0,02
	10	45	57	13	-2,1	412–620	-2,8 / -2,6	0,008-0,02
D Giro frontal medio	6\8	25	22	58	-3,1	464–1036	-3,2 / -2,5	0,003-0,03
D Giro frontal inferior	46\45	60	32	3	-2,1	620–880	-2,9 / -2,6	0,006-0,02
D Giro cingulado anterior	24\32	5	17	33	-3,4	464–1140	-3,8 / -2,6	0,0006-0,01
D Ínsula	13	40	22	3	-2,6	568–1088	-2,9 / -2,6	0,006-0,01
I Giro frontal superior	8	-20	32	53	-2,9	672–1140	-3,0 / -2,4	0,004-0,02
I Ínsula	13	-45	-13	18	-2,6	412–776	-3,0 / -2,6	0,004-0,02
I Giro precentral	6\4	-45	-8	63	-2,5	620–1192	-2,8 / -2,3	0,009-0,02

I Giro postcentral	3	-55	-13	43	-2,1	568-724	-2,8 / -2,5	0,007-0,02
I Lóbulo parietal inferior	40	-45	-43	48	-2,5	620-880	-2,7	0,01-0,02
I Giro temporal superior	22	-65	-38	23	-2,9	256-1036	-3,1 / -2,4	0,004-0,02
	38	-40	-3	-22	-2,7	308-1088	-3,5 / -2,5	0,001-0,02
I Giro temporal medio	21	-65	-3	-7	-2,7	412-1088	-3,5 / -2,4	0,001-0,02
I Giro fusiforme	37	-45	-43	-2	-2,8	464-1088	-2,7 / -2,4	0,009-0,02

Caras congruentes ($p_{cluster} < 0,04$)

D Giro frontal inferior	45	45	27	8	-3,4	568-1140	-3,7 / -3,0	0,0006-0,005
D Giro frontal medio	6	25	2	48	-3,4	516-1036	-3,9 / -2,6	0,0004-0,02
D Giro cingulado anterior	32/24	5	17	33	-3,1	568-1140	-3,3 / -2,7	0,003-0,02
I\D Giro cingulado anterior	24	0	27	8	-2,6	516-724	-2,8 / -2,6	0,007-0,02
I Giro precentral	4\6	-45	-3	58	-2,5	672-724	-2,6	0,02
I Giro frontal superior	8	-45	27	48	-2,4	672-1192	-3,3 / -2,7	0,002-0,02
I Giro frontal medio	6	-50	12	53	-2,4	672-984	-2,8 / -2,6	0,007-0,02
I Lóbulo parietal inferior	40	-65	-33	23	-3,1	568-984	-3,2 / -2,5	0,003-0,02
I Giro angular	39	-45	-68	23	-2,3	828-1036	-2,8 / -2,5	0,008-0,02
I Giro temporal medio	21\22	-70	-38	3	-3,0	464-932	-3,3 / -2,7	0,002-0,009
I Giro temporal inferior	37	-50	-68	3	-2,5	672-932	-2,6 / -2,5	0,02
	20	-65	-53	-17	-2,1	620-724	-2,7 / -2,6	0,02
I Giro occipital medio	19	-55	-73	-7	-2,5	48-828	-3,0 / -2,6	0,005-0,02

Caras incongruentes ($p_{cluster} < 0,05$)

I Giro frontal superior	6	-15	27	63	-4,0	412-1140	-4,0 / -2,4	0,0003-0,02
D Giro frontal superior	6	25	12	68	-3,1	464-932	-3,5 / -2,7	0,001-0,02
D Giro frontal medio	9	30	27	28	-4,0	360-984	-4,3 / -2,7	0,0001-0,02
	6	25	22	63	-3,5	464-984	-4,5 / -2,8	0,0001-0,009
D Giro frontal medial	6	10	-18	78	-2,5	620-776	-3,0 / -2,6	0,005-0,02
D Giro cingulado anterior	32	25	27	23	-3,9	100-984	-4,5 / -2,7	0,0001-0,01
D\I Giro cingulado anterior	24	0	17	28	-3,3	464-1088	-3,8 / -2,5	0,0005-0,02

Nota: solo se incluyeron los *clusters* integrados por un mínimo de 20 vóxeles y que mostraron diferencias significativas en el tiempo tras corregir por múltiples comparaciones. Los valores de *T* y de *p* en el tiempo incluyen el menor y mayor valor dentro del intervalo significativo. BA = áreas de Brodmann; *x*, *y*, *z* corresponden a las coordenadas MNI (Colin27); I = hemisferio izquierdo; D = hemisferio derecho.

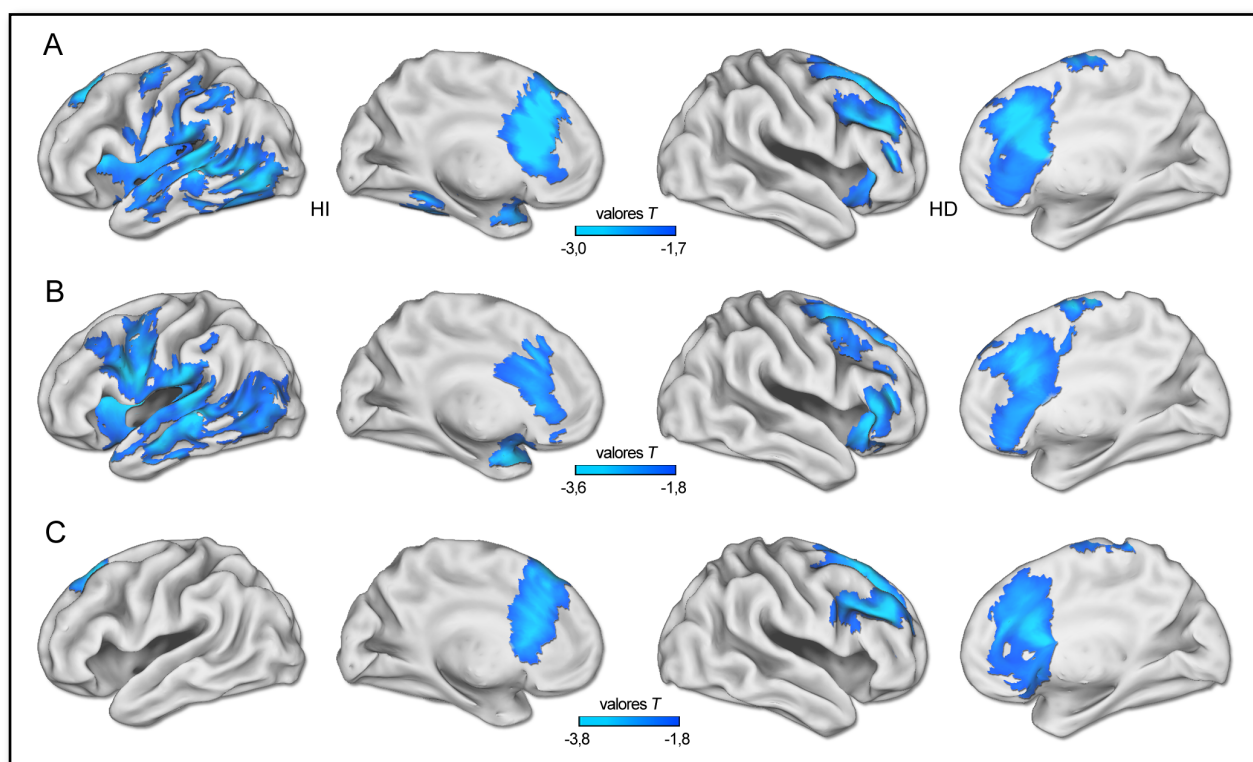


Figura 20. Mapas estadísticos no paramétricos resultantes de comparar los dos grupos en la fase de reconocimiento. **(A)** Los resultados muestran una mayor disminución de la potencia de alfa con respecto a la línea base para el grupo control en comparación con el grupo PS_{Pre-E} . **(B-C)** Mismo contraste que en A pero limitado a los ensayos congruentes e incongruentes, respectivamente. Es importante notar que las diferencias en el patrón de activación que se muestran en la vista lateral del hemisferio izquierdo así como en el polo temporal izquierdo (vista medial) desaparecen para los ensayos incongruentes. La Tabla 8 incluye la información sobre los vóxeles que mostraron el máximo estadístico en este contraste. HD: hemisferio derecho; HI: hemisferio izquierdo.

En la Figura 20A se muestran las regiones donde este efecto de grupo fue significativo a nivel de generadores. No hubo efecto de interacción, por lo que las diferencias encontradas en alfa fueron, en principio, independientes de si las caras que debían ser recordadas habían sido codificadas en condiciones de congruencia o incongruencia semántica. Aun así, repetimos el mismo análisis para los ensayos congruentes e incongruentes por separado en la máscara resultante de comparar el grupo control con el grupo PS_{Pre-E} para todos los ensayos (ver Tabla 8). Como se observa en la Figura 20B, las diferencias de grupo en regiones temporo-occipitales izquierdas fueron únicamente evidentes para los ensayos congruentes. El mismo

resultado se observó en la parte lateral del lóbulo frontal izquierdo y en la parte ventrolateral de la corteza prefrontal derecha. El resto de las diferencias se mantuvieron en ambas condiciones de congruencia semántica (Figura 20C).

En el rango de delta, los resultados mostraron un efecto significativo de la congruencia. La potencia de delta fue mayor durante la recuperación de las caras congruentes que de las incongruentes. Como se muestra en la Figura 21A y se recoge en la Tabla 9 (análisis para todos los sujetos), ambos grupos mostraron este efecto en regiones dorsolaterales y ventrolaterales de la corteza prefrontal derecha e izquierda respectivamente, en el cíngulo posterior y precúneo, y en regiones occipito-temporales del hemisferio izquierdo. Sin embargo, y aunque no hubo efecto de interacción, el grupo control mostró mayor potencia de delta en respuesta a las caras congruentes que ante las incongruentes en el giro angular izquierdo (manchas violetas en Figura 21B), mientras que el grupo PS_{Pre-E} lo hizo en regiones prefrontales del mismo hemisferio (manchas verdes en Figura 21B). La Tabla 9 incluye información específica sobre los resultados de estos contrastes. La Figura 21C muestra además el efecto de la congruencia a lo largo del tiempo en los dos grupos tras transformar al tiempo la señal de los vóxeles localizados en el giro postcentral derecho (grupo Control) y en el giro frontal inferior izquierdo (grupo PS_{Pre-E}). De hecho, otro resultado a resaltar es que las diferencias entre ensayos congruentes e incongruentes se iniciaron antes en los controles (alrededor de los 50 ms tras la presentación de las caras) que en los privados de sueño (a partir de los 100 o 200 ms).

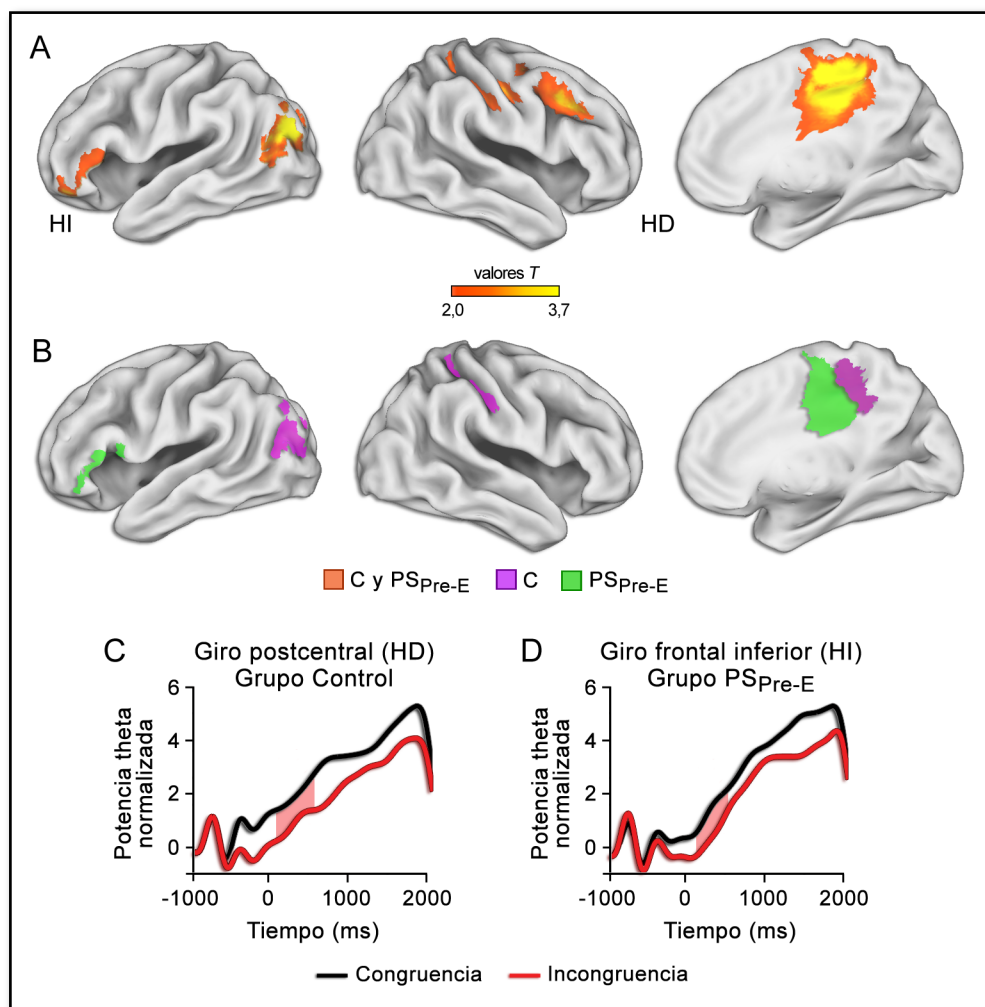


Figura 21. Mapas estadísticos no paramétricos asociados al contraste de la congruencia en la fase de reconocimiento. **(A)** Los resultados muestran un aumento de la potencia espectral de delta al comparar las caras congruentes con las incongruentes en todos los sujetos (amarillo-naranja). **(B)** Aunque no hubo efecto de interacción, algunas regiones afectadas por el aumento de activación ante ensayos congruentes con respecto a los incongruentes fueron específicas en el grupo control (violeta), mientras que otras lo fueron en el grupo PS_{Pre-E} (verde). La Tabla 9 recoge información sobre los vóxeles que mostraron el máximo estadístico en A y B. **(C)** Señales transformadas al tiempo para la condición de congruencia (negro) e incongruencia (rojo) para el vóxel localizado en el giro postcentral derecho [50 -28 38] en el grupo control y para el vóxel localizado en el giro frontal inferior izquierdo [-60 17 8] en el grupo PS_{Pre-E}. La barra vertical rosa muestra el intervalo de tiempo en el que estas dos condiciones mostraron diferencias en la potencia de delta tras corregir por múltiples comparaciones a lo largo del tiempo. HD: hemisferio derecho; HI: hemisferio izquierdo.

Tabla 9. Vóxeles cuya potencia de delta durante la prueba de reconocimiento fue mayor para las caras codificadas en condiciones de congruencia que de incongruencia.

Grupo Región cerebral	BA	x	y	z	T_{fuente}	Tiempo (ms)	T_{tiempo}	p
Todos los sujetos								
$p_{cluster} < 10^{-10}$								
D Giro cingulado posterior	31	4	-32	44	4,0	48-516	2,7 / 4,2	0,0001-0,01
D Precúneo	7	15	-43	58	3,2	152-412	2,7 / 3,1	0,003-0,009
D Giro postcentral	3	35	-18	43	3,0	152-360	2,7 / 3,1	0,004-0,008
D Giro frontal medio	9	40	12	38	3,1	48-360	2,7 / 3,3	0,002-0,009
D Giro cingulado anterior	31/24	30	-33	38	2,4	308-360	2,8 / 2,9	0,006-0,008
D Giro precentral	4/6	40	-13	48	2,8	48-412	2,8 / 3,1	0,003-0,008
$p_{cluster} < 0,005$								
I Giro angular / occipital medio	19\39	-35	-78	28	3,9	48-1036	2,8 / 4,2	0,0002-0,008
$p_{cluster} < 0,05$								
I Giro frontal inferior	10\47	-50	47	-12	3,6	152-1452	2,8 / 3,5	0,001-0,009
Grupo control								
$p_{cluster} < 10^{-10}$								
I Giro angular / occipital medio	39/19	-30	-78	28	4,9	48-724	3,7 / 5,6	< 0,002
$p_{cluster} < 0,005$								
D Giro postcentral	2	50	-28	38	3,7	48-672	3,4 / 4,2	0,0005-0,003
D Precúneo	7	20	-48	58	3,1	48-308	2,3 / 3,5	0,003-0,03
Grupo PS_{Pre-E}								
$p_{cluster} < 10^{-10}$								
D Giro cingulado posterior	31	4	-34	42	3,4	204-464	3,0 / 4,0	0,0008-0,007
$p_{cluster} < 0,03$								
I Giro frontal inferior	44/45	-60	17	8	4,0	100-620	3,2 / 3,5	0,002-0,004
I Giro orbitofrontal	47	-50	42	-12	3,2	204-776	2,9 / 4,6	0,0002-0,008

Nota: solo se incluyeron los *clusters* integrados por un mínimo de 20 vóxeles y que mostraron diferencias significativas en el tiempo tras corregir por múltiples comparaciones. Los valores de T y de p en el tiempo incluyen el menor y mayor valor dentro del intervalo significativo. BA = áreas de Brodmann; x, y, z corresponden a las coordenadas MNI (Colin27); I = hemisferio izquierdo; D = hemisferio derecho.

5.2.2.2.2. Correlación con los índices de memoria

La Figura 22 muestra las regiones donde la diferencia de potencia en el rango de alfa y delta (congruencia - incongruencia) registrada durante la prueba de memoria correlacionó con el beneficio de la congruencia semántica en cada grupo.

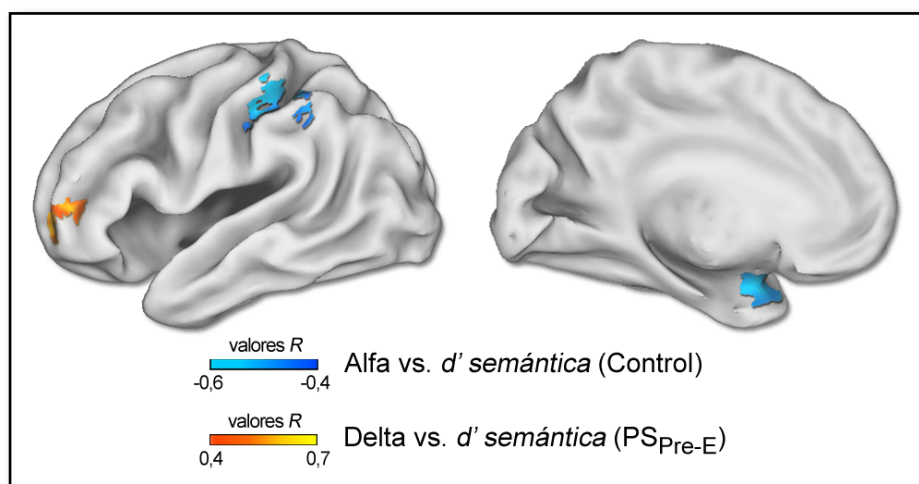


Figura 22. Relación entre la potencia de delta/alfa y la d' semántica. Mapas estadísticos no paramétricos resultantes de correlacionar la potencia de delta y alfa en la fase de reconocimiento con la d' semántica en el grupo control y en el grupo PS_{Pre-E}. Los resultados se muestran en una vista lateral (panel izquierdo) y medial (panel derecho) del hemisferio izquierdo. La Tabla 10 incluye información sobre los vóxeles que mostraron el máximo estadístico.

Como se ha informado en el apartado anterior, las oscilaciones alfa siempre mostraron una desincronía con respecto a la línea base mayor para los ensayos congruentes que para los incongruentes. Es por ello que la correlación negativa, representada por colores fríos, indica que los cambios en la potencia de estas oscilaciones supusieron una mejora en el beneficio de la congruencia a nivel comportamental. Por su parte, la correlación positiva con la potencia de las oscilaciones delta, asociada a los colores cálidos, indica que el aumento de la potencia de delta asociado a las caras congruentes con respecto a las incongruentes fue paralelo al aumento de la d' semántica.

En el caso particular del grupo control, la ventaja de la congruencia fue más evidente cuanto mayor fue la desincronía de alfa (*i.e.*, cuanto mayor fue el nivel de activación) en el giro postcentral, polo temporal y lóbulo parietal inferior del hemisferio izquierdo. El beneficio de la congruencia en el grupo PS_{Pre-E} aumentó cuanto mayor fue la diferencia de potencia de delta al comparar las dos condiciones de congruencia semántica (mayor diferencia de activación) en regiones prefrontales laterales del hemisferio izquierdo. La Tabla 10 incluye información detallada sobre los vóxeles que mostraron el estadístico máximo en cada *cluster* significativo para las diferentes correlaciones realizadas en cada grupo.

Tabla 10. Vóxeles cuya diferencia de potencia de delta/alfa entre ensayos congruentes e incongruentes durante la prueba de reconocimiento correlacionó con la *d' semántica* a nivel comportamental en el grupo control y PS_{Pre-E}.

Correlación Región cerebral	BA	x	y	z	R_{fuente}	Tiempo (ms)	R_{tiempo}	p
Alfa vs. <i>d' semántica</i> (Control)								
$p_{cluster} < 0,004$								
I Lóbulo parietal inferior	40	-50	-33	63	-0,7	516-984	-0,6 / -0,5	0,002-0,02
I Polo temporal	38	-40	7	-22	-0,5	828-880	-0,5	0,01
$p_{cluster} < 0,04$								
I Giro postcentral	2	-35	-28	28	-0,5	568-776	-0,5	0,02-0,03
Delta vs. <i>d' semántica</i> (PS_{Pre-E}) $p_{cluster} < 10^{-10}$								
I Giro frontal medio	10	-35	47	8	0,7	48-464	0,5-0,7	0,0006-0,02

Nota: solo se incluyeron los *clusters* integrados por un mínimo de 20 vóxeles y que mostraron diferencias significativas en el tiempo tras corregir por múltiples comparaciones. Los valores de r corresponden a la correlación de Spearman realizada en un grupo en particular. Los valores de R y p en el tiempo incluyen el menor y mayor valor dentro del intervalo significativo. BA = áreas de Brodmann; x, y, z corresponden a las coordenadas MNI (Colin27); I = hemisferio izquierdo; D = hemisferio derecho.

Cuando se compararon las pendientes de regresión entre los dos grupos, únicamente se encontraron diferencias significativas en la región prefrontal izquierda. En concreto, el grupo PS_{Pre-E} mostró una correlación positiva más fuerte entre la desincronía de alfa y la *d' semántica* que el grupo control, por lo que la activación de esta región durante la recuperación parece

interferir con el beneficio de la congruencia de manera más evidente en el grupo PS_{Pre-E} que en controles.

Cuando las correlaciones se hicieron con la memoria asociativa en general (*d'* asociativa), se encontró que esta mejoraba en todos los sujetos cuando aumentaba la potencia espectral de delta en regiones temporales del hemisferio derecho. En el caso del grupo PS_{Pre-E}, la mejora de la memoria asociativa se acompañó además de un aumento de potencia espectral en las áreas occipitales del hemisferio derecho, tanto en su parte lateral como medial, a través de la desincronía de alfa, aunque las diferencias de grupo derivadas de comparar las pendientes de regresión se encontraron en el giro angular derecho. Estos resultados se recogen en la Tabla 11 y se muestran en la Figura 23.

Tabla 11. Vóxeles cuya potencia de delta o alfa en la prueba de reconocimiento correlacionó con la *d'* asociativa.

Correlación Región cerebral	BA	x	y	z	R/Z _{fuerza}	Tiempo (ms)	R/Z _{tiempo}	P
Delta vs. <i>d'</i> asociativa: todos los sujetos								
<i>p</i> _{cluster} < 0,003								
D Giro parahipocampal	30\29\26	10	-38	3	0,4	100-308	0,4	0,006-0,02
<i>p</i> _{cluster} < 0,004								
D Lóbulo parietal inferior	40	65	-18	28	0,5	48-568	0,4 / 0,5	0,0004-0,03
D Giro temporal superior	22	50	-18	-2	0,4	204-360	0,4 / 0,6	0,0001-0,02
D Giro postcentral	43	60	-23	18	0,4	152-412	0,4	0,01-0,02
D Giro fusiforme	20	40	-43	-17	0,3	256-308	0,4	0,02
Alfa vs. <i>d'</i> asociativa: PS_{Pre-E} (<i>p</i>_{cluster} < 0,003)								
D Giro occipital medio	39\19	40	-73	18	-0,6	620-932	-0,5 / -0,4	0,05
Alfa vs. <i>d'</i> asociativa: PS_{Pre-E} > Control (<i>p</i>_{cluster} < 0,05)								
D Giro angular	39	55	-73	13	1,8	516-568	2,2	0,02

Nota: solo se incluyeron los *clusters* integrados por un mínimo de 20 vóxeles y que mostraron diferencias significativas en el tiempo tras corregir por múltiples comparaciones. Los valores de R, Z y p en el tiempo incluyen el menor y mayor valor dentro del intervalo significativo. BA = áreas de Brodmann; x, y, z corresponden a las coordenadas MNI (Colin27); I = hemisferio izquierdo; D = hemisferio derecho.

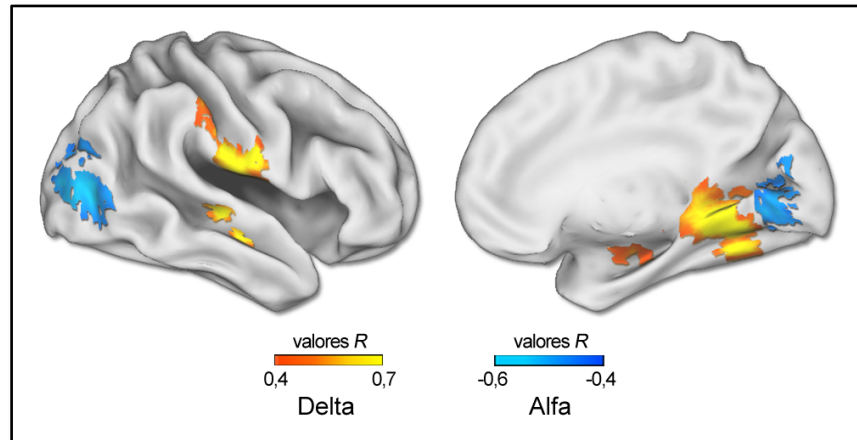


Figura 23. Relación entre la potencia de delta/alfa y la d' asociativa en la fase de reconocimiento. Mapas estadísticos no paramétricos resultantes de correlacionar la potencia de delta (en todos los sujetos) y alfa (en el grupo PS_{Pre-E}) en la prueba de memoria con la d' asociativa. Los resultados se presentan sobre una vista lateral (panel izquierdo) y medial (panel derecho) del hemisferio derecho. La Tabla 11 incluye información sobre los vóxeles que mostraron el máximo estadístico en cada *cluster* significativo.

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El presente trabajo de Tesis ha vuelto a confirmar la propuesta original de Craik y Tulving (1975) de que el recuerdo episódico mejora cuando la memoria se codifica en condiciones de congruencia semántica. Por el contrario, y a pesar de la gran cantidad de evidencias que subrayan el papel del sueño en la consolidación de la memoria asociativa (revisado en Chatburn *et al.* 2014), los resultados obtenidos tras aplicar una restricción de 4 h de sueño en la noche posterior al entrenamiento no confirman esta hipótesis. Ello no significa que esta pequeña pérdida de sueño no ejerza influencia alguna en la formación de la memoria. De hecho, la misma restricción de sueño aplicada en la noche previa al entrenamiento supuso cambios cualitativos en la memoria a nivel comportamental y cambios cuantitativos a nivel neural que fueron evidentes durante la codificación y posterior recuperación. A nivel comportamental, los cambios emergieron en el segundo día de evaluación, en el que se produjo una leve mejora de la memoria para las caras congruentes debido a un aumento del reconocimiento basado en la familiaridad, mientras que en el caso de las caras incongruentes se produjo el efecto contrario, asociado a un ligero déficit para recuperar aspectos contextuales.

Desde un punto de vista neurofuncional, la pérdida de sueño previa al entrenamiento se tradujo en (i) una pérdida de relación entre la potencia de theta en la corteza cingulada y la memoria para las caras incongruentes, dificultando así la corrección de errores asociados a la activación de representaciones relacionadas con dichas caras; (ii) en una pérdida de relación entre la potencia de theta en regiones prefrontales ventrolaterales del hemisferio izquierdo y la memoria para las caras congruentes, lo que sugiere una cierta dificultad a la hora de codificar la información semántica; y (iii) en una mayor dependencia por parte de la memoria asociativa de la activación (*i.e.*, mayor potencia de theta) de circuitos frontoparietales implicados en procesos ejecutivos, probablemente para compensar los déficits mencionados anteriormente. Esta misma restricción de sueño también supuso cambios importantes durante la recuperación. En

particular, se observó i) un decremento de la desincronía de alfa (*i.e.*, menor activación) en regiones corticales implicadas en la recuperación semántica y episódica; ii) un incremento de la desincronía de alfa (*i.e.*, mayor activación) en regiones visuales de asociación, lo que sugiere la activación de estrategias visoperceptivas durante la recuperación, posiblemente para compensar el resultado anterior; y iii) un incremento de la sincronía de delta (*i.e.*, mayor activación) en regiones corticales importantes para los procesos de monitorización y búsqueda de información en la memoria remota. De todo esto se deriva que aún cuando no puedan apreciarse cambios aparentes en la ejecución de una tarea de memoria tras una pequeña restricción de sueño, ello no significa que no se estén produciendo cambios en las estrategias utilizadas para codificar y acceder a la información almacenada. Lo cual sugiere, en último término, que se están produciendo cambios en la forma en la que se almacena dicha información.

6.1. Efectos de la restricción de sueño en la noche pre- y post-entrenamiento sobre el reconocimiento de las memorias congruentes e incongruentes

Los hallazgos de este estudio apoyan la idea de que resulta más fácil adquirir, consolidar y recuperar memorias cuando estas son congruentes con el conocimiento derivado de nuestra experiencia (Bartlett 1932; Bransford 1979). Esta hipótesis ha sido confirmada en muchos estudios comportamentales y neurofisiológicos realizados tanto en animales (McKenzie *et al.* 2013, 2014; Tse *et al.* 2007, 2011; Wang *et al.* 2012) como en humanos (Anderson 1984; Atienza *et al.* 2011a, 2011b; Baker & Santa 1977; Bein *et al.* 2014; Craik & Tulving 1975; Crespo-Garcia *et al.* 2010, 2012; Hall & Geis 1980; Hashtroudi 1983; Kumaran *et al.* 2009; Maguire *et al.* 1999; Maril *et al.* 2011; Naghavi *et al.* 2011; Schulman 1974; Staresina *et al.* 2009; van Buuren *et al.* 2014; van Kesteren *et al.* 2010a, 2010b, 2013, 2014; Warren *et al.* 2014).

En particular, nuestros resultados muestran que tanto el reconocimiento global como el reconocimiento basado en la recuperación de aspectos contextuales mejoran cuando las caras

famosas pueden relacionarse a través del conocimiento semántico que tenemos de estos personajes, como es el caso de la profesión. Los resultados también muestran que este efecto es independiente de si los sujetos han sufrido o no una restricción de sueño en la noche post-entrenamiento, lo cual nos indica que la consolidación de las memorias congruentes ha debido iniciarse en el periodo de vigilia que sigue al entrenamiento, disminuyendo así el posible papel que el sueño pueda tener en dichos procesos. Sin embargo, el hecho inesperado de que la memoria asociativa mejorara en la segunda sesión de evaluación en el grupo PS_{Post-E}, sumado al peor reconocimiento mostrado por el grupo PS_{Pre-E} ante las caras incongruentes, sugiere que el sueño es relevante para la memoria, aunque parece afectar más a los procesos de codificación que a los de consolidación, como se discutirá a continuación.

6.1.1. La restricción de sueño no modificó el efecto de la congruencia sobre la memoria

Cada vez son más los estudios que tratan de identificar los agentes responsables del efecto beneficioso de los esquemas previos de conocimiento en general, y de la congruencia en particular, sobre la adquisición, consolidación y recuperación de nuevas memorias, con resultados desiguales. En su trabajo seminal relacionado con los niveles de procesamiento, Craik y Tulving (1975) postulan que si el contexto en el que se presenta un ítem es congruente, ambos, contexto e ítem, podrán integrarse más fácilmente y producir de esta forma una representación más elaborada del evento inicial que facilitará su posterior recuperación. Esta idea es coherente con los modelos de reconocimiento de doble proceso (e.g., Jacoby 1991; Yonelinas 1994), según los cuales el reconocimiento será mejor cuanto más se base la recuperación en los aspectos contextuales presentes en la codificación. En línea con estas ideas, existen evidencias de que la congruencia no solo aumenta la memoria para los ítems que conforman el evento sino también para los aspectos relacionados con el contexto en el que se procesaron (Staresina *et al.* 2009). Nuestros resultados también apoyan esta idea, ya que el reconocimiento basado en la recuperación de aspectos contextuales fue mejor para las caras congruentes que para las incongruentes en los tres grupos, mientras que el reconocimiento basado en la familiaridad no se vio afectado por la congruencia en ningún caso.

Sin embargo, resulta complicado demostrar experimentalmente que el efecto beneficioso de la congruencia o de los esquemas previos de conocimiento sobre la memoria se debe a que se ha producido una mejor integración entre los ítems y el contexto durante la codificación. De hecho, algunos modelos computacionales de la memoria sostienen que la congruencia semántica, por ejemplo entre las palabras “NIEVE” y “blanco”, no hace sino aumentar el nivel de activación de la palabra “NIEVE” durante la codificación, lo que incrementará la probabilidad de que posteriormente pueda ser recuperada (Nelson *et al.* 1998; Reder *et al.* 2007). Parece claro que lo que memorizamos no es un registro exacto de nuestra interacción con el ambiente en un momento dado, sino que la memoria incluye además representaciones que se crean tras combinar las experiencias procedentes de muchos episodios distintos, lo que se conoce como esquema. La Figura 24 muestra las características fundamentales de estos esquemas.

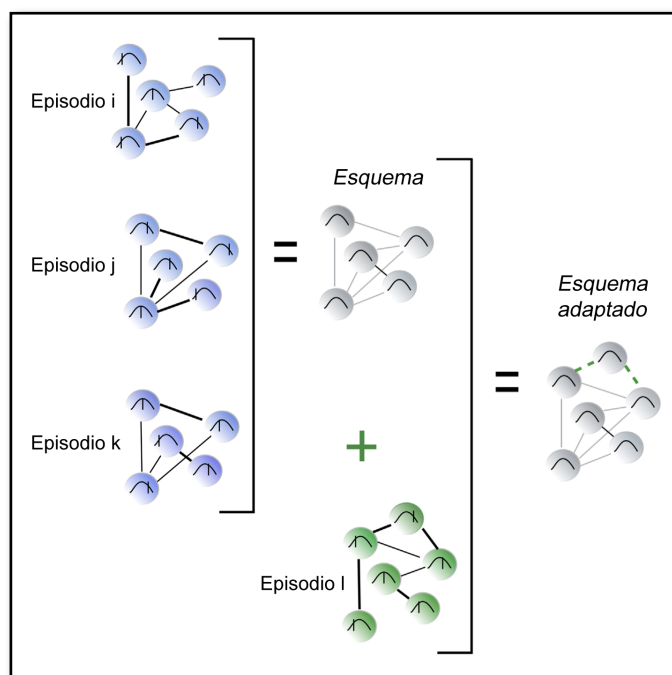


Figura 24. Características de los esquemas previos de conocimiento. El esquema posee una *estructura de red asociativa* (primera característica) integrada por círculos que indican los elementos singulares del esquema y por líneas que señalan las conexiones entre dichos elementos. Las diferencias en las conexiones y en el grosor de las líneas que unen los círculos representan la variabilidad entre los diferentes episodios. El esquema se basa en la combinación de *múltiples episodios* (segunda característica), representado por las redes con círculos azules (episodios i, j y k). Aunque todos los episodios tienen una estructura similar, cada uno de ellos posee características específicas representadas

por la curva y la línea perpendicular en el interior de los círculos. Los elementos que integran el esquema *carecen de detalles* (tercera característica), tal como se representa en las redes con círculos grises con la misma curva en el interior pero sin líneas perpendiculares, de manera que cada elemento puede adoptar diferentes valores en cada contexto en el que es reactivado. Y por último, los esquemas son *adaptativos* (cuarta característica), ilustrado mediante la inclusión de nueva información correspondiente al episodio l (red con círculos verdes) en forma de líneas punteadas verdes en el esquema adaptado. Figura adaptada de Ghosh & Gilboa (2014).

Gracias a esta integración de episodios en esquemas es posible acumular un conocimiento que trasciende a nuestra experiencia personal (descontextualización) y que influye sobre nuestra toma de decisiones y sobre nuestras inferencias acerca del futuro (Cohen & Eichenbaum 1993; Eichenbaum 1999). Luego si asumimos que es posible inferir nueva información combinando las memorias existentes en diferentes formas, podríamos aceptar que esta capacidad pueda resultarnos útil durante la codificación de una nueva memoria. Ello implica, en primer lugar, reactivar información procedente de otros episodios o esquemas mientras estamos registrando un nuevo episodio. La reactivación de experiencias previas durante el aprendizaje puede facilitar el que las memorias existentes puedan integrarse con la nueva información y por lo tanto actualizarse para ser utilizadas en nuevas situaciones. En esta dirección, estudios previos han mostrado que las ratas pueden aprender nuevas asociaciones y consolidarlas en menos de 48 horas siempre y cuando la nueva información pueda integrarse en un esquema de conocimiento previo bien establecido después de varias semanas de entrenamiento (Tse *et al.* 2007, 2011). De hecho, una demostración clara de que estos esquemas se han consolidado es que la lesión del hipocampo tras este periodo de entrenamiento no impide a los animales acceder a esta información, lo que sugiere que la memoria se ha transferido a la neocorteza (Takashima *et al.* 2009). Ello no significa, sin embargo, que el hipocampo no sea un elemento importante tanto para la generación inicial de los esquemas como para su posterior adaptación.

En el caso de los humanos, se desconoce el tiempo mínimo necesario para consolidar una memoria basada en un esquema previo de conocimiento o, en nuestro caso, para consolidar una memoria codificada bajo condiciones de congruencia semántica. Estudios recientes que han empleado un paradigma similar tanto en personas jóvenes (Atienza *et al.* 2011b; Staresina *et al.* 2009) como en personas mayores cognitivamente intactas (Crespo-Garcia *et al.* 2012) y en personas mayores con deterioro cognitivo de tipo amnésico no portadoras del gen APOE4 (Atienza *et al.* 2011a; Prieto del Val *et al.* 2015), han mostrado que los efectos beneficiosos de la congruencia semántica sobre la recuperación de la memoria episódica, incluyendo el contexto en el que fueron codificadas, aparecen alrededor de 30-60 minutos después de la sesión de entrenamiento. Estos resultados sugieren representaciones más estables en el caso

de las memorias congruentes, y apoyan la hipótesis de que los esquemas previos de conocimiento facilitan la codificación y aceleran la posterior consolidación de la memoria (Kumaran *et al.* 2009; McKenzie *et al.* 2013; Tse *et al.* 2007, 2011; van Kesteren *et al.* 2010a, 2013, 2014; Wang *et al.* 2012; Warren *et al.* 2014). No es de extrañar por tanto que el efecto ventajoso de la congruencia sobre el reconocimiento episódico no se haya visto afectado por la restricción de sueño aplicada tanto en la noche previa a la codificación como en la noche de consolidación.

6.1.2. La restricción de sueño aplicada en la noche pre y post-entrenamiento tuvo un efecto desigual sobre las memorias incongruentes

Como ocurriera en el grupo PS_{Post-E}, el efecto de la congruencia tampoco se vio afectado por la restricción de sueño aplicada en la noche pre-entrenamiento. Sin embargo, se produjeron diferencias cualitativas en uno y otro grupo que discutiremos a continuación. En la sesión de memoria que tuvo lugar el día después del entrenamiento (sesión 1), puede observarse que las diferencias entre el reconocimiento para las caras congruentes y las incongruentes disminuye en el grupo PS_{Post-E}, debido fundamentalmente a que mejora el reconocimiento global de las caras incongruentes. Esta mejora del reconocimiento para las memorias incongruentes se extendió igualmente a las memorias congruentes en la prueba de memoria realizada dos días después del entrenamiento. En el grupo PS_{Pre-E} también se observó una mejora del reconocimiento para las caras congruentes, pero al contrario que el grupo PS_{Post-E}, lo hizo en detrimento del reconocimiento basado en aspectos contextuales de las caras incongruentes.

¿Cómo puede explicarse que la misma restricción de sueño aplicada en la noche pre y post-entrenamiento tuviera efectos opuestos sobre el reconocimiento de las caras incongruentes en la prueba de memoria realizada dos días después del entrenamiento? Evidencias previas sugieren que la privación de sueño en la noche antes del entrenamiento afecta de manera selectiva a la activación del hipocampo (Drummond *et al.* 2000; Yoo *et al.* 2007b), lo que explica que las memorias más dependientes del hipocampo durante su codificación sean las

que se vean más afectadas por cualquier alteración del sueño en la noche previa (Van Der Werf *et al.* 2009, 2011). Si asumimos que la codificación inicial de las memorias incongruentes es más dependiente del hipocampo porque los ítems que deben combinarse no tienen nada en común, o al menos, comparten menos elementos que las congruentes, entonces el resultado del grupo PS_{Pre-E} es el esperado: una pérdida progresiva de la memoria basada en la recuperación de aspectos contextuales para las caras incongruentes a favor de un mejor reconocimiento descontextualizado para las caras congruentes. Si la restricción de sueño previa al entrenamiento fue suficiente para alterar la codificación de las memorias incongruentes, es normal que la misma restricción aplicada en la noche de consolidación afectara a la codificación de las memorias incongruentes durante la tarea de interferencia. El resultado sería una menor interferencia sobre las memorias incongruentes adquiridas el día anterior, y por consiguiente, un mejor reconocimiento de dichas memorias tras una noche normal de sueño.

El efecto de la restricción de sueño sobre las memorias incongruentes en los dos grupos explicaría también los resultados obtenidos para las memorias congruentes. En el caso del grupo PS_{Pre-E} , la restricción de sueño supuso además un déficit a la hora de recuperar aspectos relacionados con el contexto en el que se desarrolló el evento. Este hecho solo pudo beneficiar a los eventos que eran más independientes del contexto por estar más relacionados con esquemas previos de conocimiento, como es el caso de las caras semánticamente congruentes. En el caso del grupo PS_{Post-E} , la mejora del reconocimiento congruente, asociada a un aumento del reconocimiento basado tanto en la recuperación de aspectos contextuales como en la familiaridad, se explicaría de la misma forma que la mejora de la memoria incongruente, como el resultado de una peor codificación de los eventos congruentes durante la tarea de interferencia. Sobre la base de estos resultados se puede concluir que la restricción de sueño tiene un efecto más nocivo sobre la memoria cuando se aplica en la noche previa a la adquisición de la misma, pero que la magnitud de este efecto depende de cuán difícil resulte integrar la nueva información con nuestros esquemas previos de conocimiento. De ahí que solo

las memorias incongruentes se hayan visto debilitadas con el paso del tiempo como consecuencia de la restricción de sueño aplicada en la noche pre-entrenamiento.

6.2. La restricción de sueño en la noche pre-entrenamiento dificulta la codificación basada en aspectos semánticos y la activación de mecanismos ejecutivos

Durante la fase de entrenamiento, los sujetos fueron instruidos para mantener en memoria, durante 5 segundos, la cara y las profesiones de los dos ítems presentados. Aun cuando son muchos los estudios que han informado cambios en los niveles de activación cerebral regional mientras los sujetos realizaban una tarea de memoria de trabajo bajo los efectos de una privación total de sueño (Bell-McGinty *et al.* 2004; Chee & Choo 2004; Chee *et al.* 2006; Choo *et al.* 2005; Drummond & Brown 2001; Drummond *et al.* 2000, 2004; Habeck *et al.* 2004; Mu *et al.* 2005a, 2005b; Thomas *et al.* 2000), en el presente trabajo no hemos encontrado diferencias en la potencia espectral de las oscilaciones corticales en un amplio rango de frecuencias (2-25 Hz) al comparar controles con sujetos PS_{Pre-E}. Son múltiples los factores que podrían explicar estos resultados. El más evidente es haber aplicado una restricción aguda de tan solo 4 h de sueño frente a las privaciones de sueño realizadas en los estudios mencionados anteriormente, que fluctúan entre 24 y 48 h. Cuanto más tiempo se prolongue la vigilia mayor será la sensación de somnolencia y más dificultad tendrán los sujetos para focalizar su atención en la tarea, lo que terminará afectando negativamente a los sistemas cerebrales responsables de la función ejecutiva (Alhoa & Polo-Kantola 2007; Banks & Dinges 2007; Durmer & Dinges 2005; Reynolds & Banks 2010). Otro aspecto diferencial es que la gran mayoría de estudios previos sobre este tópico han utilizado medidas de la actividad cerebral basadas en RMf, por lo que han evaluado cambios hemodinámicos que reflejan una medida indirecta de la actividad neuronal, mientras que en el presente trabajo hemos empleado registros EEG, que aunque tienen una pobre resolución espacial, reflejan una medida directa de los potenciales postsinápticos de las neuronas piramidales de la corteza cerebral. Y por último, las diferencias entre nuestros resultados y los de otros estudios podrían deberse a la enorme variabilidad

inter-individual derivada por un lado de la resistencia a los efectos de la privación de sueño (Durmer & Dinges 2005; Van Dogen *et al.* 2004) y por otra de las diferencias en la relación existente entre los niveles de activación cortical prefrontal y la ejecución en tareas de memoria de trabajo (revisado en Chee *et al.* 2006).

No obstante, al analizar cada grupo por separado sí que hemos encontrado diferencias en lo que respecta a la codificación de las caras congruentes e incongruentes. Así, por ejemplo, hemos visto que la relación entre el reconocimiento de las caras congruentes y la potencia de theta en la corteza prefrontal ventrolateral izquierda solo es evidente en el grupo control. Estudios previos realizados con RMf (*e.g.*, Fletcher *et al.* 2000; Park & Rugg 2008; Passingham *et al.* 2000; Spaniol *et al.* 2009; Staresina *et al.* 2009), espectroscopía del infrarrojo (Schaeffer *et al.* 2014), o EEG a nivel de generadores (Crespo-Garcia *et al.* 2012), han confirmado que esta región está implicada en la memoria asociativa en general y en las asociaciones semánticamente congruentes en particular. Luego, el hecho de que las oscilaciones theta generadas en la corteza prefrontal ventrolateral izquierda no estén relacionadas con el reconocimiento asociativo ni tampoco con el reconocimiento de las caras congruentes en el grupo PS_{Pre-E} podría estar indicando un cierto déficit a la hora de establecer relaciones semánticas. En su lugar, este grupo mostró una asociación más robusta que el grupo control entre el reconocimiento asociativo y la potencia de theta en el cíngulo posterior derecho. Diversos estudios han mostrado que esta estructura mantiene conexiones sinápticas (Lavenex & Amaral 2000) y funcionales (Kahn *et al.* 2008; Ward *et al.* 2014) con la corteza parahipocampal directamente, y a través de ella con el hipocampo (Witter *et al.* 2000), por lo que es posible que la codificación en el grupo PS_{Pre-E} dependa en mayor medida de la capacidad para generar relaciones episódicas que semánticas. Esta hipótesis viene avalada por estudios realizados en personas mayores, las cuales no presentan el aumento de activación de la corteza prefrontal ventrolateral asociado a la generación de relaciones semánticas que suelen presentar los jóvenes, mientras que ambos grupos muestran el aumento esperado en los niveles de activación del hipocampo (Addis *et al.* 2014). En nuestro estudio, los controles también mostraron un aumento de potencia de theta en regiones del

cingulado posterior, pero únicamente se beneficiaron de dicho incremento durante la recuperación de las caras incongruentes, quizás porque el establecimiento de estas asociaciones también depende en mayor medida de las relaciones episódicas que de las semánticas.

Los resultados de los análisis del EEG en el grupo control, como ya ocurriera en los estudios de RMf (Blumenfeld *et al.* 2011; Blumenfeld & Ranganath 2006, 2007; Jenkins & Ranganath 2010; Murray & Ranganath 2007; Staresina & Davachi 2006; Summerfield *et al.* 2006), han puesto de manifiesto la relevancia de la corteza prefrontal dorsolateral durante la codificación de ítems que aun no estando relacionados deben terminar formando parte del mismo evento en la memoria. Si la codificación exitosa de las caras se basara, al menos parcialmente, en la relación existente entre ambas, parece claro que establecer relaciones entre las caras semánticamente incongruentes va a requerir más recursos que relacionar caras que comparten una información semántica previamente conocida, lo que explicaría la mayor activación de la región prefrontal dorsolateral durante la codificación de las caras incongruentes en el grupo control. Sin embargo, estas diferencias no fueron evidentes en el grupo PS_{Pre-E}, por lo que es posible que la restricción de sueño previa al entrenamiento altere específicamente los procesos de codificación, basando la codificación de las caras incongruentes en el procesamiento de los ítems individuales.

Por otra parte, también hemos visto que los controles activan más la corteza cingulada anterior durante la codificación de las caras incongruentes que de las congruentes. Esta estructura cortical se ha relacionado principalmente con procesos ejecutivos que incluyen el control cognitivo, la detección de errores, la monitorización del conflicto, el filtrado de información irrelevante y el cambio de tarea (*e.g.*, Botvinick *et al.* 2004; Carter & van Veen 2007; Declerck *et al.* 2006; Hyafil *et al.* 2009; Kerns *et al.* 2004; Ng *et al.* 2007; Ullsperger & Von Cramon 2004), y más recientemente con los procesos de memoria, al formar parte de un circuito cerebral implicado en la reactivación y adaptación de los esquemas previos de conocimiento (van Buuren *et al.* 2014; Wang *et al.* 2012). Dadas las características de nuestro estudio, y

dado que las diferencias entre congruencia e incongruencia comenzaron a ser evidentes desde muy pronto (aproximadamente 50 ms tras la presentación de las caras), los diferentes niveles de activación de la corteza cingulada anterior (derivados de los cambios en la potencia de theta) podrían estar relacionados con la cantidad de información que debe reactivar y mantener el sujeto en memoria en cada condición experimental.

En teoría, reactivar y mantener información sobre las caras debería ser más difícil en condiciones de incongruencia (dos caras y dos profesiones) que en condiciones de congruencia (dos caras y una profesión). Así, la activación del cingulado anterior se ha relacionado con los ajustes compensatorios que deben realizarse en respuesta a tareas que suponen una mayor dificultad. De hecho, Preston y Eichenbaum (2013) han propuesto que los conflictos generados por los eventos congruentes serían solventados gracias a la acción conjunta del hipocampo y de la corteza prefrontal medial (que incluye al cingulado anterior). Esta explicación se asocia normalmente a mejoras en la ejecución de la tarea (e.g., Cazalis *et al.* 2003; Kerns *et al.* 2004), aunque dichas mejoras no sean siempre evidentes (Cazalis *et al.* 2011). En el presente trabajo, es posible que los controles hayan activado más esta región durante la codificación de las caras incongruentes para evitar errores en la ejecución de la tarea y equipararlos de esta manera a los que puedan producirse en condiciones de congruencia.

La ausencia de diferencias en la potencia de theta al comparar caras congruentes e incongruentes en el grupo PS_{Pre-E} podría estar reflejando una incapacidad para utilizar este mecanismo compensatorio tras una privación de sueño. Sin embargo, otros estudios que han aplicado privación total de sueño durante 24-48 horas sugieren justo lo contrario (Drummond *et al.* 2000, 2001, 2004, 2005; Habeck *et al.* 2004). Incluso uno de estos estudios informó aumentos de activación específicos en el cingulado anterior (BA 32) tras una privación total de sueño mientras los sujetos realizaban una tarea de igualación a la muestra demorada (Habeck *et al.* 2004).

El incremento de activación del cíngulo anterior y la corteza dorsolateral prefrontal ante las caras incongruentes en el grupo control podría ser interpretado como un reflejo de la activación de mecanismos que detectan (cíngulo anterior) y resuelven (corteza prefrontal dorsolateral) la competición entre las memorias reactivadas (Kuhl *et al.* 2007). La inexistencia de una conexión semántica entre las caras incongruentes probablemente suponga la activación de una mayor cantidad de información que debe ser inhibida, no solo para cometer menos errores en la tarea de entrenamiento sino también para que dicha información pueda codificarse con éxito en la memoria a largo plazo. En favor de esta hipótesis, el grupo PS_{Pre-E} mostró un deterioro progresivo y selectivo de las memorias incongruentes con el paso del tiempo más acentuado que el grupo control, quizás por la incapacidad para detectar y resolver la competición entre las memorias reactivadas por las caras incongruentes.

El cíngulo anterior ocupa un lugar estratégico en el cerebro lo que le otorga una gran capacidad para integrar información muy variada, y explica su participación en una gran variedad de funciones aparte de las funciones ejecutivas, como su papel en la reactivación y adaptación de los esquemas de conocimiento. Evidencias recientes en humanos han mostrado que la activación del cíngulo anterior es mayor durante la recuperación de asociaciones basadas en esquemas previos, como también ocurrió en la corteza prefrontal medial, el cíngulo posterior y el giro angular (van Buuren *et al.* 2014). Por lo tanto, es posible que el aumento de activación (i.e., incremento de potencia de theta) observado en el cíngulo anterior durante la codificación de las caras incongruentes esté reflejando la reactivación de una mayor cantidad de esquemas de conocimiento relacionados con cada personaje. Este aumento en la reactivación no siempre tiene que resultar beneficioso para la memoria posterior, aunque en nuestro caso particular lo fue. De hecho, se encontró una correlación positiva entre las diferencias de potencia de theta entre las caras congruentes e incongruentes y el índice de reconocimiento *d' semántica*. De acuerdo con este resultado, a mayor potencia de theta durante la codificación de las caras incongruentes mejor será el reconocimiento de dichas caras en la prueba de memoria, y por lo tanto, menor el efecto beneficioso de la congruencia. El hecho de que esta correlación fuera significativamente menor en el grupo PS_{Pre-E} que en

controles podría explicar la disminución del reconocimiento de las caras incongruentes que se produjo en este grupo dos días después del entrenamiento, y que fue especialmente evidente para el reconocimiento basado en la recuperación de detalles asociados al evento episódico.

6.3. La restricción de sueño en la noche pre-entrenamiento facilita la recuperación de los aspectos visoperceptivos en detrimento de los aspectos semánticos y episódicos

La mayoría de estudios que han evaluado el efecto de la privación total de sueño en la noche pre-entrenamiento sobre los correlatos neurales de la memoria se han centrado en los cambios cerebrales hemodinámicos (RMf) que ocurren bien durante la codificación (Drummond *et al.* 2000, 2005; Yoo *et al.* 2007b), bien durante el reconocimiento evaluado justo después, es decir, bajo los efectos de la privación de sueño (Bell-McGinty *et al.* 2004; Chee & Choo 2004; Habeck *et al.* 2004). Hasta nuestro conocimiento, nuestro estudio es el primero en evaluar los efectos de una restricción de sueño de 4 h en la noche pre-entrenamiento sobre los cambios en las oscilaciones EEG asociados al reconocimiento evaluado tras una noche de sueño normal. A pesar de que una restricción de sueño supone una pérdida de sueño mucho menor en comparación con la privación total de sueño o con la restricción crónica de sueño, las diferencias en el patrón de activación cerebral mostradas por el grupo PS_{Pre-E} respecto al grupo control fueron notables, independientemente de la ejecución en la prueba de memoria y de la relación semántica existente entre los ítems de las memorias recuperadas.

De hecho, los dos grupos mostraron una ejecución similar en la memoria de reconocimiento evaluada en la primera sesión tras una noche de recuperación de sueño. Un resultado similar se obtuvo en el estudio de Drummond *et al.* (2000) tras una privación total de sueño y bajo condiciones de somnolencia diurna. Ellos únicamente encontraron una disminución del recuerdo libre, e interpretaron la ausencia de efectos sobre el reconocimiento como un resultado inicial de los mecanismos compensatorios puestos en marcha durante la codificación, evidenciados por un incremento de la activación de regiones prefrontales y parietales. Esta interpretación predice que con el paso del tiempo, la memoria de reconocimiento también se

verá debilitada como resultado de dicha privación. Nuestros resultados avalan esta hipótesis, ya que el reconocimiento, tanto para las caras congruentes como incongruentes, correlacionó de manera positiva con la potencia de theta en la corteza prefrontal ventrolateral y parietal medial del hemisferio derecho en el grupo PS_{Pre-E} durante la codificación. Y, además, con el paso del tiempo, el reconocimiento, al menos para las caras incongruentes, empeoró en este grupo, tal como lo demuestran los datos derivados de la prueba de memoria realizada en la sesión 2. Tomados en conjunto, estos resultados sugieren que la memoria de reconocimiento podría ser más resistente que el recuerdo libre a la falta de sueño, quizás porque la activación de regiones frontales y parietales durante la codificación actúan como mecanismos compensatorios, de manera que con el paso del tiempo, las diferencias en el comportamiento se harían cada vez más notables.

No obstante, y aun cuando el grupo control y el grupo PS_{Pre-E} mostraron una ejecución similar en la tarea de memoria en la sesión 1, el análisis de la actividad de los generadores del EEG sugiere que el reconocimiento estuvo asociado a la activación de diferentes regiones corticales en función de que los sujetos hubieran sufrido o no una restricción de sueño en la noche pre-entrenamiento, lo cual de nuevo es coherente con las diferencias encontradas durante la codificación.

El grupo control mostró durante la prueba de memoria una mayor activación cortical que el grupo PS_{Pre-E}. En particular, mostró una mayor desincronía de alfa en regiones laterales y mediales de la corteza prefrontal a nivel bilateral, en regiones laterales del lóbulo temporal izquierdo, y en regiones parietales posteriores también del hemisferio izquierdo. Todas estas regiones forman parte de un circuito que se activa de manera indistinta durante la recuperación de los aspectos episódicos y semánticos de la memoria (Burianova *et al.* 2010; Lee *et al.* 2002; Mummery *et al.* 1996). Ahora bien, aunque la recuperación exitosa de la memoria asociativa en ambos grupos dependió de la activación (i.e., incremento de potencia de delta) del giro parahipocampal y de las regiones occipitotemporales responsables del reconocimiento de caras (Haxby *et al.* 2000; Gobbini & Haxby 2007), los resultados mostraron que el grupo PS_{Pre-E}

reclutó, a través de la desincronización de alfa, regiones adicionales en la corteza occipital, incluidas las áreas de asociación (BA 19) y el giro lingual, una estructura importante para el procesamiento de las expresiones emocionales (Fu *et al.* 2006).

Estos resultados, en su conjunto, sugieren que ambos grupos utilizaron diferentes estrategias durante la recuperación. En el caso del grupo PS_{Pre-E}, las estrategias parecieron depender en mayor medida de la reactivación automática de aspectos visoperceptivos relacionados con la cara. Tal como otros estudios han mostrado, es muy probable que estos aspectos hayan sido procesados durante la codificación a diferentes niveles de la jerarquía visual (Bosch *et al.* 2014; Gordon *et al.* 2013; Johnson *et al.* 2009; Nyberg *et al.* 2000; Wheeler *et al.* 2000), y que luego, durante la recuperación, se hayan restablecido gracias a la acción del hipocampo (inicialmente sugerido por Marr 1971; Tulving & Thomson 1973; y recientemente confirmado en Bosch *et al.* 2014; Staresina *et al.* 2013). El restablecimiento de los aspectos visoperceptivos adicionales en áreas visuales mostrado por el grupo PS_{Pre-E} estaría mediado por mecanismos *bottom-up*, hipótesis que encuentra soporte experimental en estudios recientes que muestran que la activación de regiones visuales durante la recuperación de memorias asociadas a la presentación de una clave, además de estar mediada por el hipocampo es muy similar a la que se produce cuando los sujetos ven los estímulos de forma pasiva (Bosch *et al.* 2014). Además, los resultados del estudio de Bosch *et al.* (2014) sustentan la hipótesis de que existe un cierto grado de solapamiento entre la codificación y la recuperación, no solo a nivel de sistema (Gordon *et al.* 2013; Johnson *et al.* 2009; Nyberg *et al.* 2000), sino también a nivel neuronal (Cameron *et al.* 2001; Gelbard-Sagiv *et al.* 2008). Este solapamiento es posible porque estructuras como el hipocampo son capaces de combinar las representaciones de los estímulos con el contexto espacio-temporal en el que se producen, gracias a sus relaciones funcionales con numerosas regiones de la neocorteza responsables de crear representaciones de la información sensorial asociada con el evento original (Diana *et al.* 2007; Ekstrom *et al.* 2011; Mitchell & Johnson 2009; Staresina & Davachi 2009). Evidencias recientes sugieren que estas conexiones funcionales son posibles, a pesar de las pocas conexiones estructurales directas entre hipocampo y neocorteza (Lavenex & Amaral 2000), gracias a fenómenos como el

del acoplamiento efáptico demostrado en estudios *in vitro* en rodajas de corteza de ratones (Anastassiou *et al.* 2011). Estos autores demostraron que los campos extracelulares que se encuentran por debajo de los 8 Hz son capaces de sincronizar la fase de grupos de neuronas en ausencia de actividad sináptica. En línea con esta idea, existen evidencias de que las relaciones de fase entre señales de diferentes frecuencias podrían estar mediando las interacciones entre el lóbulo temporal medial y diferentes regiones de la corteza durante la recuperación de la memoria episódica (Watrous *et al.* 2013) y durante el restablecimiento del contexto (Wimber *et al.* 2012) aun en ausencia de conexiones estructurales.

En el presente estudio no hemos evaluado la hipótesis del solapamiento neuronal, comparando la activación de las regiones visuales durante la codificación y posterior recuperación, porque los generadores de la actividad EEG se localizaron en ventanas espectrales diferentes en la fase de estudio y en la prueba de memoria. Sin embargo, resultados de otros trabajos sugieren que la codificación y posterior restablecimiento de la memoria están probablemente mediados por el mismo patrón de oscilaciones cerebrales (Watrous & Ekstrom 2014), sobre todo si no hay cambios en el contexto de codificación y recuperación. De hecho, en un estudio que utilizó un paradigma similar al nuestro, se observó que los patrones de conectividad funcional (relaciones de fase entre oscilaciones theta) durante la codificación y posterior recuperación de la asociación entre la cara de un personaje famoso y la localización espacial bajo condiciones de congruencia e incongruencia semántica fueron muy similares (Crespo-Garcia *et al.* 2010).

Aunque el nivel de solapamiento en el hipocampo y en diferentes regiones de la neocorteza durante la codificación y posterior recuperación continúa siendo motivo de investigación, no cabe duda que el restablecimiento del contexto, aunque por sí mismo no garantice la recuperación episódica asociada al evento (Johnson *et al.* 2009), facilita dicha recuperación. En este sentido, nuestros resultados sugieren que ambos grupos fueron capaces de restablecer diferentes aspectos del contexto durante la recuperación. En particular, el grupo PS_{Pre-E} parece haber restablecido en mayor medida los aspectos visoperceptivos relacionados con el evento, mientras que el grupo control probablemente restableció adicionalmente otros aspectos más

relacionados con el contexto semántico y episódico del evento durante la codificación. Esto ha quedado evidenciado por las diferencias en la potencia de alfa observadas al comparar los dos grupos durante la recuperación exitosa de los eventos tanto congruentes como incongruentes. Si aceptamos que el restablecimiento durante la recuperación supone un cierto nivel de solapamiento neuronal con la codificación, es muy probable que las diferencias encontradas entre los dos grupos se deban a que la restricción de sueño aplicada en la noche previa al entrenamiento afectara, por una parte, a la actividad de los grupos de neuronas implicados en las representaciones de los diferentes elementos que conforman el evento y, por otra, a la capacidad del hipocampo para combinar toda esta información. Esta interpretación es coherente con la menor activación del hipocampo (Drummond *et al.* 2000; Yoo *et al.* 2007b) y de regiones temporales del hemisferio izquierdo (Drummond *et al.* 2000) mientras los sujetos codificaban nuevas memorias, tras haber sido privados de sueño en la noche inmediatamente anterior. Pero más interesante aun es el hecho de que el restablecimiento en el presente estudio no solo se vio influido por la restricción de sueño en la noche anterior sino también por las condiciones de congruencia e incongruencia en las que se produjo la codificación y que serán discutidas en el siguiente apartado.

6.4. El grupo PS_{Pre-E} activa mecanismos prefrontales durante la recuperación de las caras congruentes para compensar los déficits semánticos

Como se ha comentado en el apartado anterior, durante la fase de reconocimiento, el grupo control mostró, en comparación con el grupo PS_{Pre-E}, una mayor activación (i.e., aumento en la desincronía de alfa) de una extensa red de regiones corticales. Sin embargo, estas diferencias no afectaron por igual a todas las regiones durante la recuperación de las caras congruentes e incongruentes. De hecho, las diferencias de grupo encontradas en regiones frontotemporales del hemisferio izquierdo solo aparecieron durante la recuperación de las caras congruentes. Dicho circuito incluye la parte dorsolateral de la corteza parietal posterior, una región importante en el control de la atención a la memoria (Cabeza *et al.* 2008, 2011; Ciaramelli *et al.*

2008); la ínsula, implicada en la evaluación de la saliencia de los estímulos (Uddin 2014); regiones relacionadas con el procesamiento de la expresión de las caras como las áreas occipitotemporales (Fox *et al.* 2009; Winston *et al.* 2004); y estructuras corticales relacionadas con el procesamiento semántico como el giro frontal inferior y medio (Leveroni *et al.* 2000) y el lóbulo temporal anterior del hemisferio izquierdo, que según estudios recientes incluiría no solo el polo temporal sino también las regiones del lóbulo temporal superior y medio, donde localizamos las diferencias significativas en el presente estudio (Bonner & Price 2013; Visser *et al.* 2010).

Independientemente de cuáles sean las funciones específicas con las que se han relacionado cada una de las regiones anteriormente mencionadas, el patrón de activación que distinguió al grupo control del grupo PS_{Pre-E} durante el reconocimiento exitoso de caras congruentes no solo es coherente con las áreas frontotemporales que suelen activarse durante la recuperación semántica (Mummary *et al.* 1999; Thompson-Schill *et al.* 1997; Vandenberghe *et al.* 1996), sino también con las regiones implicadas en el juicio de la familiaridad de las caras famosas (Gorno-Tempini *et al.* 1998; Leveroni *et al.* 2000), y en el procesamiento de las expresiones faciales y de la información semántica asociada a las caras (Zhen *et al.* 2013). Estudios recientes han identificado una gran cantidad de regiones corticales relacionadas con el procesamiento de caras, que se organizan siguiendo una estructura jerárquica integrada por tres circuitos independientes: uno implicado en la identificación, localizado en regiones occipitotemporales inferiores; otro relacionado con el acceso a la información semántica y que incluye conexiones funcionales entre diferentes regiones del lóbulo frontal y de estas con el tálamo y el giro lingual; y otro más relacionado con el procesamiento de las expresiones faciales, cuyas regiones más importantes serían la corteza occipital lateral, el surco temporal superior, la corteza orbitofrontal y la ínsula. Atendiendo a estas evidencias, todo parece indicar que el circuito implicado en la identificación de caras fue el único que no se vio afectado por la restricción de sueño en la noche pre-entrenamiento.

Ambos grupos mostraron un claro beneficio de la congruencia durante la prueba de memoria. Los resultados derivados de las oscilaciones EEG sugieren que dicho beneficio pudo estar asociado al restablecimiento de información de diferente naturaleza en cada grupo. Para empezar, las principales diferencias de grupo durante la recuperación de las caras congruentes se localizaron en regiones frontotemporales del hemisferio izquierdo. Las regiones homólogas en el hemisferio derecho no se vieron afectadas. Evidencias procedentes de estudios de lesiones sugieren que estas mismas estructuras corticales en diferentes hemisferios proporcionan diferente tipo de información (Gainotti 2007; Gainotti *et al.* 2003; Snowden *et al.* 2004). Mientras que la información proporcionada por el derecho se basa fundamentalmente en el conocimiento perceptivo, la proporcionada por el izquierdo lo hace en términos lingüísticos. Ello explica que los pacientes con lesiones de regiones frontotemporales del hemisferio derecho presenten más dificultades para acceder a la información semántica a partir de la cara, mientras que los que presentan el mismo daño en el hemisferio izquierdo lo hagan a partir del nombre. Por lo tanto, es posible que la restricción de sueño no haya afectado el acceso a las representaciones ligadas a la parte visual de la cara, pero que en cambio haya dificultado el acceso semántico que se produce a partir del nombre del personaje. Aunque se desconoce si la restricción de sueño pudo afectar específicamente a la recuperación de los nombres durante la codificación de las caras, al acceso semántico desencadenado por dichos nombres, o a ambos, es bien sabido que reconocer una cara como familiar es mucho más fácil que acceder a su nombre, a pesar de ser este uno de los aspectos esenciales ligados a la identidad de una persona (Hanley & Cowell 1988; Yarmey 1973). De hecho, se tarda más tiempo en acceder al nombre que a informaciones semánticas más abstractas como la profesión (Johnston & Bruce 1990; Young *et al.* 1986, 1988). Luego parece factible que el acceso al nombre se haya visto especialmente dificultado bajo condiciones de restricción de sueño, dificultando así el acceso a este tipo de información durante el reconocimiento posterior.

Pero las diferencias observadas en la actividad neural sugieren que no solo se vio afectado el tipo de información al que pudo acceder cada grupo durante la recuperación de las caras congruentes, sino también a la experiencia subjetiva asociada con el recuerdo. Esta conclusión

se deriva de las diferencias encontradas en la potencia de delta ante la recuperación de las caras congruentes en comparación con las incongruentes. Mientras que el grupo control mostró diferencias más notables en el giro postcentral derecho y giro angular izquierdo, el grupo privado de sueño lo hizo en el giro frontal inferior izquierdo y en el cíngulo posterior derecho (Figura 20). Todas estas regiones coinciden parcialmente con las áreas que suelen activarse durante la recuperación cuando se comparan memorias más fuertes frente a memorias más débiles, tal como se deriva del meta-análisis realizado por Wagner *et al.* (2005).

La activación de las áreas mediales y laterales de la corteza parietal posterior no solo nos indica que la memoria se ha recuperado con éxito en ambos grupos (Dobbins *et al.* 2003; Eldridge *et al.* 2000; Henson *et al.* 1999; Vilberg & Rugg 2008, 2009; Wagner *et al.* 2005) sino también que se ha reactivado información específica relacionada con el evento (Kuhl & Chun 2014). Sin embargo, la activación del giro angular izquierdo en el grupo control indica además que la persona posee una experiencia subjetiva consciente y muy vívida de que se ha producido el recuerdo (Dobbins & Wagner 2005; Hutchinson *et al.* 2009; Spaniol *et al.* 2009; Kuhl & Chun 2014; Okada *et al.* 2011; Vilberg & Rugg 2009; Wagner *et al.* 2005; Yazar *et al.* 2014) y que la información recuperada, muy probablemente, se incluye dentro de un esquema de conocimiento previo (van Buuren *et al.* 2014), gracias, entre otras cosas, a la capacidad del giro angular izquierdo para dirigir la atención hacia las memorias recuperadas de forma automática (Cabeza *et al.* 2008) y para combinar información distribuida por diferentes regiones de la corteza (Shimamura 2011).

Las diferencias debidas a la congruencia en uno y otro grupo podrían reflejar, por tanto, que el recuerdo para las caras congruentes sería menos vívido en los sujetos que sufrieron una restricción de sueño en la noche pre-entrenamiento, por lo que el reconocimiento en este grupo podría estar más basado en la sensación de familiaridad que en el grupo control. De acuerdo con esta hipótesis, el grupo P_{SPre-E} mostró una mejora del reconocimiento para las caras congruentes respecto al grupo control en la segunda prueba de memoria realizada tras dos noches de recuperación de sueño. Sin embargo, dicha mejora se debió sobre todo a un

aumento del reconocimiento basado en la familiaridad, quizás propiciado por la menor implicación del giro angular izquierdo en la reactivación de las memorias que tuvo lugar durante la primera prueba de memoria. Aunque el reconocimiento basado en el recuerdo no se vio mermado, es posible que con el paso del tiempo el reconocimiento basado en la familiaridad se imponga sobre la recuperación de los aspectos contextuales de manera más evidente en el grupo PS_{Pre-E} que en el grupo control, aunque este aspecto deberá ser evaluado en estudios futuros.

En el caso del grupo PS_{Pre-E}, el mejor reconocimiento de las caras congruentes frente a las incongruentes se acompañó del reclutamiento de regiones ventrolaterales de la corteza prefrontal izquierda. Este resultado podría estar señalando el acceso a la información semántica relacionada con las caras. De esta manera, y tal como ha propuesto el grupo de Drummond reiteradamente (e.g., Drummond *et al.* 2000, 2005), la activación de la corteza prefrontal ventrolateral en el grupo PS_{Pre-E} podría actuar como mecanismo compensatorio de los siguientes déficits: i) restablecimiento de información semántica a partir del nombre, tal como sugieren las diferencias de grupo en la desincronía de alfa en regiones anteriores del lóbulo temporal izquierdo; (ii) restablecimiento de información relacionada con las expresiones faciales, tal como indican las diferencias de grupo en el nivel de desincronía de alfa en el giro temporal superior e ínsula; y (iii) una menor capacidad para mantener una experiencia vívida del recuerdo, tal como se deriva de las diferencias en el giro angular izquierdo al comparar la recuperación de las caras congruentes e incongruentes.

6.5. Los cambios homeostáticos asociados a la restricción de sueño como potenciales responsables de los efectos sobre la formación de la memoria

Hasta la fecha, han sido muchos los estudios que han revelado cambios neurales y comportamentales relacionados con diferentes procesos de memoria como resultado de una privación total de sueño o de una restricción crónica de sueño (e.g., Durmer & Dinges 2005; Reynolds & Banks 2010; Short & Banks 2014; Van Dongen *et al.* 2003). El presente estudio ha

puesto de manifiesto que estos cambios también pueden ocurrir tras una restricción aguda de sueño en la noche pre o post-entrenamiento, siendo los efectos más nocivos cuando dicha restricción ocurre en la noche pre-entrenamiento. El hecho de que en el grupo PS_{Pre-E} la codificación tuviera lugar tras un periodo de sueño de 4 h y el reconocimiento tras un periodo de sueño de 8 h, sugiere que extender el periodo normal de vigilia unas cuantas horas puede tener consecuencias importantes para la formación de la memoria a corto plazo y quizás también para la memoria a largo plazo, aunque esta última afirmación requiere de confirmación experimental.

El análisis de las oscilaciones EEG ha puesto de manifiesto que la restricción de sueño conlleva una reorganización funcional que afecta tanto a la codificación como a la posterior recuperación de las memorias congruentes e incongruentes. Sin embargo, una gran parte de los cambios neurales observados durante la recuperación probablemente estén asociados a los cambios producidos durante la codificación, aunque esto no haya podido ser demostrado en el presente trabajo. Esta idea estaba implícita en la teoría de la memoria episódica de Tulving, cuando afirmaba que recuperar la memoria era como “viajar mentalmente en el tiempo”, de manera que para ser transportados a la situación en la que el evento había ocurrido había que reactivar durante la recuperación las representaciones corticales implicadas en la codificación inicial del evento (Tulving & Thomson 1973). Esta reactivación de las regiones implicadas en la codificación se ha confirmado posteriormente en paradigmas de memoria asociativa en muchas de las áreas que integran la jerarquía sensorial (revisado en Bosch *et al.* 2014). En el presente trabajo, hemos observado algunos indicios de dicha reactivación, al menos durante la recuperación de las memorias incongruentes, ya que el grupo control mostró una mayor activación que el grupo PS_{Pre-E} durante la recuperación de las caras incongruentes en las mismas regiones frontales en las que durante la codificación el grupo control había mostrado diferencias con respecto a las caras congruentes. Dado que el SOL parece jugar un papel crucial en los procesos de codificación y consolidación, cabe preguntarse qué cambios se han podido producir en este estado cerebral como resultado de la restricción de sueño, para poder

hacer conjeturas sobre la posible relación entre dichos cambios y aquellos observados durante la codificación y recuperación de las memorias congruentes e incongruentes.

Diversos estudios han tratado de confirmar la hipótesis de que la actividad de ondas lentas que caracteriza al SOL está relacionada con una mejora en la codificación tras un periodo de sueño. Por ejemplo, Antonenko *et al.* (2013) aplicaron estimulación magnética transcraneal durante un periodo de siesta con el objetivo de aumentar las ondas lentas del SOL. Dicho incremento supuso mejoras considerables en las tres tareas de memoria declarativa que se realizaron después de la siesta, mientras que la ejecución en la tarea de memoria procedimental no se vio afectada. Por otra parte, Van Der Werf *et al.* (2009, 2011) disminuyeron las ondas lentas durante un periodo de sueño nocturno. Como resultado de esta manipulación experimental, no solo empeoró el rendimiento en una tarea de memoria episódica evaluada dos días más tarde, sino también la actividad del hipocampo durante la codificación. Una vez más, la tarea procedimental no se vio afectada por esta manipulación experimental.

En el presente trabajo, la actividad de ondas lentas no fue manipulada experimentalmente. En vez de ello, hemos prolongado el periodo de vigilia y reducido el tiempo total de sueño en el día previo y posterior al entrenamiento. Estudios previos han mostrado que la privación de sueño aumenta la actividad de ondas lentas, disminuye la actividad de husos y altera la relación temporal existente entre ambos fenómenos electrofisiológicos (Knoblauch *et al.* 2002). La relación funcional entre las ondas lentas y los husos de sueño se ha relacionado no solo con los procesos de consolidación (Bergmann *et al.* 2012; Mölle *et al.* 2004, 2009, 2011), sino también con la capacidad para integrar nuevas memorias con esquemas de conocimiento previo en general (Tamminen *et al.* 2010) y con la memoria semántica en particular (Tamminen *et al.* 2013), dos de las capacidades que se han visto alteradas en el grupo PS_{Pre-E}, tal como revelan los resultados de las oscilaciones EEG en el presente trabajo.

Por lo tanto, el siguiente paso sería evaluar si las relaciones de fase entre las ondas lentas y los husos de sueño guarda alguna relación con los índices de reconocimiento analizados en este estudio y con los patrones de activación cortical asociados. En relación con la primera idea

ya tenemos las primeras evidencias de que en el grupo control, los sujetos mostraron, al comparar la noche post con la noche pre-entrenamiento, una disminución significativa de la cantidad de husos en la fase hiperpolarizante de las ondas lentas y un incremento significativo en la fase despolarizante relacionado con mejoras en la memoria asociativa (manuscrito en preparación). Lo más interesante fue que los cambios en la distribución de los husos en la fase hiperpolarizante se acompañaron de un mejor reconocimiento para las memorias congruentes, mientras que los cambios en la fase despolarizante estuvieron asociados a un mejor reconocimiento de las caras incongruentes. Queda por determinar si hubo cambios en la distribución de los husos en las dos fases de las ondas lentas como resultado de la restricción de sueño, y si dichos cambios guardan relación con los resultados obtenidos en este trabajo de Tesis.

6.6. Limitaciones metodológicas

Entre las principales limitaciones metodológicas del presente estudio destacaríamos la ausencia de efectos significativos de la congruencia y/o de grupo a nivel de electrodo durante la fase de entrenamiento. Ello nos ha obligado a estimar los generadores de las oscilaciones EEG que mostraron un aumento o decremento significativo de la potencia espectral con respecto a la línea base. Es esta limitación la que probablemente ha impedido identificar patrones de activación similar durante la codificación y posterior recuperación. Esta hipótesis se ve apoyada por los resultados obtenidos a nivel de generadores en bandas de frecuencia más lentas, theta y delta, durante la codificación y posterior recuperación, respectivamente. Aunque los componentes de frecuencia utilizados para estimar los generadores fueron ligeramente diferentes en cada caso, los resultados asociados a las caras incongruentes sugieren que durante la recuperación se restableció parte de la información que se codificó durante el entrenamiento.

Desafortunadamente, tampoco se han encontrado correlaciones significativas a nivel de sensor, que al menos habrían facilitado la identificación de una ventana espectral más asociada a los índices de memoria analizados. Esta limitación podría ser debida a la variabilidad inter-individual y al escaso tamaño de la muestra del estudio, tal como revelan otros estudios realizados recientemente en nuestro laboratorio utilizando una tarea muy similar y el mismo procedimiento de análisis (Prieto del Val *et al.* 2015).

Otra limitación importante fue la inclusión de una tarea de interferencia en la primera sesión de evaluación de la memoria. En principio, esta tarea se incluyó porque resulta muy difícil identificar los efectos de una privación de sueño sobre la memoria episódica a nivel comportamental. Ellenbogen *et al.* (2006) argumentaron que los efectos podrían llegar a ser más evidentes si la recuperación episódica debía competir con la codificación reciente de información muy similar. En el presente estudio, no solo no hemos encontrado diferencias entre el grupo control y los grupos privados de sueño, sino que además la tarea de interferencia realizada justo antes de evaluar la memoria en la sesión 1 ha podido actuar como un elemento de confusión que nos impide extraer conclusiones sólidas sobre los resultados comportamentales derivados del grupo PS_{Post-E}. No obstante, la introducción de esta tarea ha planteado a su vez nuevos interrogantes que investigaremos en el futuro.

Por último, el estudio carece de información precisa sobre las características del sueño (o del ritmo de actividad y descanso) no solo en la noche previa y posterior al entrenamiento sino también en las semanas previas, que hubiera sido resuelto mediante registros de actigrafía. A esto se une la ausencia de noches de adaptación, que son siempre recomendables para evitar el efecto rebote causado por las posibles interferencias derivadas de dormir con electrodos en un contexto diferente al habitual (Agnew *et al.* 1966; Browman & Cartwright 1980).

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. Los resultados comportamentales sugieren que los procesos de codificación se ven más afectados por la restricción aguda de sueño que los procesos de consolidación, aunque la magnitud de este efecto depende de cuán difícil resulte integrar la nueva información con nuestros esquemas previos de conocimiento.
2. La restricción de sueño aplicada en la noche previa al entrenamiento dificulta la codificación semántica de las caras congruentes y la activación de mecanismos frontales importantes para detectar y resolver la competición entre las memorias reactivadas por las caras incongruentes, lo que podría explicar el deterioro progresivo a la hora de recuperar aspectos contextuales relacionados con las caras incongruentes. A pesar de ello, los índices de memoria de este grupo fueron muy similares a los del grupo control, probablemente como resultado de la activación de circuitos frontoparietales que actuaron a modo de mecanismos compensatorios.
3. El patrón de activación neural durante la recuperación sugiere que los dos grupos se beneficiaron de la congruencia semántica accediendo a diferente tipo de información. La restricción de sueño no parece haber afectado el acceso a las representaciones ligadas a la parte visual de las caras congruentes, pero sí el acceso semántico asociado a los aspectos lingüísticos así como la recuperación de los detalles contextuales del evento. Si finalmente no hubo efectos notables sobre la memoria es porque estos fueron compensados en parte por la activación de la corteza prefrontal ventrolateral.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abel T, Havekes R, Saletin JM, Walker MP (2013). Sleep, plasticity and memory from molecules to whole-brain networks. *Curr Biol*, 23: R774–R788.
- Achermann P, Borbély AA (1997). Low-frequency (<1 Hz) oscillations in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience*, 81: 213–222.
- Adan A, Almirall H (1991). Horne & Östberg morningness-eveningness questionnaire: A reduced scale. *Pers Individ Dif*, 12: 241–253.
- Addis DR, Giovanello KS, Vu MA, Schacter DL (2014). Age-related changes in prefrontal and hippocampal contributions to relational encoding. *Neuroimage*, 84: 19–26.
- Agnew HW, Webb WB, Williams RL (1966). The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*, 2: 263–266.
- Albouy G, King BR, Maquet P, Doyon J (2013). Hippocampus and striatum: dynamics and interaction during acquisition and sleep-related motor sequence memory consolidation. *Hippocampus*, 23: 985–1004.
- Alhola P, Polo-Kantola P (2007). Sleep deprivation: Impact on cognitive performance. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 3: 553–567.
- Amzica F, Steriade M (1995). Short- and long-range neuronal synchronization of the slow (< 1 Hz) cortical oscillation. *J Neurophysiol*, 73: 20–38.
- Amzica F, Steriade M (1998). Cellular substrates and laminar profile of sleep K-complex. *Neuroscience*, 82: 671–686.
- Anastassiou CA, Markram H, Koch C (2011). Ephaptic coupling of cortical neurons. *Nat Neurosci*, 14: 217–223.
- Anderson R (1984). Role of the reader's schema in comprehension, learning, and memory. In: *Theoretical models and processes of reading*, (Anderson R, Osborn J, Tierney R, eds). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Antonenko D, Diekelmann S, Olsen C, Born J, Mölle M (2013). Napping to renew learning capacity: Enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations. *Eur J Neurosci*, 37: 1142–1151.
- Antony JW, Gobel EW, O'Hare JK, Reber PJ, Paller KA (2012). Cued memory reactivation during sleep influences skill learning. *Nat Neurosci*, 15: 1114–1116.
- Atienza M, Atalaia-Silva KC, Gonzalez-Escamilla G, Gil-Neciga E, Suarez-Gonzalez A, Cantero JL (2011a). Associative memory deficits in mild cognitive impairment: the role of hippocampal formation. *Neuroimage*, 57: 1331–1342.
- Atienza M, Cantero JL (2015). Anatomía funcional de la memoria en humanos. En: *Conectividad funcional y anatómica en el cerebro humano: métodos y aplicaciones en Neurociencia*, (Maestu F, Pereda E, del Pozo F, eds.), Elsevier.
- Atienza M, Cantero JL, Dominguez-Marin E (2002). The time course of neural changes underlying auditory perceptual learning. *Learn Mem*, 9: 138–150.
- Atienza M, Cantero JL, Quiñ Quiroga R (2005). Precise timing accounts for posttraining sleep-dependent enhancements of the auditory mismatch negativity. *Neuroimage*, 26: 628–634.
- Atienza M, Cantero JL, Stickgold R (2004). Posttraining sleep enhances automaticity in perceptual discrimination. *J Cogn Neurosci*, 16: 53–64.
- Atienza M, Crespo-Garcia M, Cantero JL (2011b). Semantic congruence enhances memory of episodic associations: role of theta oscillations. *J Cogn Neurosci*, 23: 75–90.
- Axmacher N, Elger CE, Fell J (2008). Ripples in the medial temporal lobe are relevant for human memory consolidation. *Brain*, 131: 1806–1817.

- Axmacher N, Draguhn A, Elger CE, Fell J (2009). Memory processes during sleep: beyond the standard consolidation theory. *Cell Mol Life Sci*, 66: 285–2297.
- Badre D, Wagner AD (2007). Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia*, 45: 2883–2901.
- Bailey CH, Kandel ER (1993). Structural changes accompanying memory storage. *Annu Rev Physiol*, 55: 397–426.
- Baker L, Santa JL (1977). Semantic integration and context. *Mem Cognit*, 5: 151–154.
- Banks S, Dinges DF (2007). Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *Clin Sleep Med*, 3: 519–528.
- Bartlett FC (1932). *Remembering: a study in experimental and social psychology*. Cambridge, England: UP.
- Battaglia FP, Benchenane K, Sirota A, Pennartz CM, Wiener SI (2011). The hippocampus: hub of brain network communication for memory. *Trends Cogn Sci*, 15: 310–318.
- Bein O, Reggev N, Maril A (2014). Prior knowledge influences on hippocampus and medial prefrontal cortex interactions in subsequent memory. *Neuropsychologia*, 64C: 320–330.
- Belenky G, Wesensten NJ, Thorne DR, Thomas ML, Sing HC, Redmond DP, Russo MB, Balkin TJ (2003). Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. *J Sleep Res*, 12: 1–12.
- Bell AJ, Sejnowski TJ (1995). An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Comput*, 7: 1129–1159.
- Bell-McGinty S, Habeck C, Hilton HJ, Rakitin B, Scarmeas N, Zarahn E, Flynn J, DeLaPaz R, Basner R, Stern Y (2004). Identification and differential vulnerability of a neural network in sleep deprivation. *Cereb Cortex*, 14: 496–502.
- Benchenane K, Tiesinga PH, Battaglia FP (2011). Oscillations in the prefrontal cortex: a gateway to memory and attention. *Curr Opin Neurobiol*, 21: 475–485.
- Bergmann TO, Mölle M, Diedrichs J, Born J, Siebner HR (2012). Sleep spindle-related reactivation of category-specific cortical regions after learning face-scene associations. *Neuroimage*, 59: 2733–2742.
- Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex*, 19: 2767–2796.
- Bliss TV, Lømo (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232: 331–356.
- Blumenfeld RS, Parks CM, Yonelinas AP, Ranganath C (2011). Putting the pieces together: the role of dorsolateral prefrontal cortex in relational memory encoding. *J Cogn Neurosci*, 23: 257–265.
- Blumenfeld RS, Ranganath C (2006). Dorsolateral prefrontal cortex promotes long-term memory formation through its role in working memory organization. *J Neurosci*, 26: 916–925.
- Blumenfeld RS, Ranganath C (2007). Prefrontal cortex and long-term memory encoding: An integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging. *Neuroscientist*, 13: 280–291.
- Bonner MF, Price AR (2013). Where is the anterior temporal lobe and what does it do? *J Neurosci*, 33: 4213–4215.
- Born J, Rasch B, Gais S (2006). Sleep to remember. *Neuroscientist*, 12: 410–424.
- Bosch SE, Jehee JF, Fernández G, Doeller CF (2014). Reinstatement of associative memories in early visual cortex is signaled by the hippocampus. *J Neurosci*, 34: 7493–7500.
- Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn Sci*, 8: 539–546.
- Brambati SM, Benoit S, Monetta L, Belleville S, Joubert S (2010). The role of the left anterior temporal lobe in the semantic processing of famous faces. *Neuroimage*, 53: 674–681.

- Bramham CR, Srebro B (1989). Synaptic plasticity in the hippocampus is modulated by behavioral state. *Brain Res*, 493: 74–86.
- Bransford JD (1979). Human cognition: Learning, understanding, and remembering. Belmont, CA: Wadsworth.
- Brawn TP, Fenn KM, Nusbaum HC, Margoliash D (2008). Consolidation of sensorimotor learning during sleep. *Learn & Mem*, 15: 815–819.
- Brewer JB, Zhao Z, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD (1998). Making memories: brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science*, 281: 1185–1187.
- Brod G, Werkle-Bergner M, Shing YL (2013). The influence of prior knowledge on memory: a developmental cognitive neuroscience perspective. *Front Behav Neurosci*, 7.
- Browman CP, Cartwright RD (1980). The first-night effect on sleep and dreams. *Biol Psychiatry*, 15: 809–812.
- Buckner RL, Wheeler ME, Sheridan MA (2001). Encoding processes during retrieval tasks. *J Cogn Neurosci*, 13: 406–415.
- Buela-Casal G, Sierra JC (1994). Escalas para evaluar la activación-somnolencia. *Vigilia-Sueño*, 6: 13–19.
- Burianova H, McIntosh AR, Grady CL (2010). A common functional brain network for autobiographical, episodic, and semantic memory retrieval. *Neuroimage*, 49: 865–874.
- Buzsáki G (1986). Hippocampal sharp waves: their origin and significance. *Brain Res*, 398: 242–252.
- Buzsáki G (1989). Two-stage model of memory trace formation: a role for “noisy” brain states. *Neuroscience*, 31: 551–570.
- Buzsáki G (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex*, 6: 81–92.
- Buzsáki G, Draguhn A (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304: 1926–1929.
- Buzsáki G, Haas HL, Anderson EG (1987). Long-term potentiation induced by physiologically relevant stimulus patterns. *Brain Res*, 435: 331–333.
- Buzsáki G, Leung LS, Vanderwolf CH (1983). Cellular basis of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Res*, 6: 139–171.
- Cabeza R, Ciaramelli E, Olson I, Moscovitch M (2008). The parietal cortex and episodic memory: An attentional account. *Nat Rev Neurosci*, 9: 613–625.
- Cabeza R, Mazuz YS, Stokes J, Kragel JE, Woldorff MG, Ciaramelli E, Olson IR, Moscovitch M (2011). Overlapping parietal activity in memory and perception: evidence for the attention to memory model. *J Cogn Neurosci*, 23: 3209–3217.
- Cameron KA, Yashar S, Wilson CL, Fried I (2001). Human hippocampal neurons predict how well word pairs will be remembered. *Neuron*, 30: 289–298.
- Cantero JL, Atienza M, Salas RM, Dominguez-Marin E (2002). Effects of prolonged waking-auditory stimulation on electroencephalogram synchronization and cortical coherence during subsequent slow-wave sleep. *J Neurosci*, 22: 4702–4708.
- Carskadon MA (1990). Patterns of sleep and sleepiness in adolescents. *Pediatrician*, 17: 5–12.
- Carter CS, van Veen V (2007). Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 7: 367–379.
- Cazalis F, Babikian T, Giza C, Copeland S, Hovda D, Asarnow RF (2011). Pivotal role of anterior cingulate cortex in working memory after traumatic brain injury in youth. *Front Neurol*, 1: 158.
- Cazalis F, Valabrègue R, Pélérini-Issac M, Asloun S, Robbins TW, Granon S (2003). Individual differences in prefrontal cortical activation on the Tower of London planning task: implication for effortful processing. *Eur J Neurosci*, 17: 2219–2225.

- Chatburn A, Lushington K, Kohler MJ (2014). Complex associative memory processing and sleep: A systematic review and meta-analysis of behavioural evidence and underlying EEG mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*, 47C: 646–655.
- Chee MW, Choo WC (2004). Functional imaging of working memory after 24 hr of total sleep deprivation. *J Neurosci*, 24: 4560–4567.
- Chee MWL, Chuah LYM (2008). Functional neuroimaging insights into how sleep and sleep deprivation affect memory and cognition. *Curr Opin Neurol*, 21: 417–423.
- Chee MW, Chuah LY, Venkatraman V, Chan WY, Philip P, Dinges DF (2006). Functional imaging of working memory following normal sleep and after 24 and 35 h of sleep deprivation: Correlations of fronto-parietal activation with performance. *Neuroimage*, 31: 419–428.
- Chee MW, Tan JC, Parimal S, Zagorodnov V (2010). Sleep deprivation and its effects on object-selective attention. *Neuroimage*, 49: 1903–1910.
- Choo WC1, Lee WW, Venkatraman V, Sheu FS, Chee MW (2005). Dissociation of cortical regions modulated by both working memory load and sleep deprivation and by sleep deprivation alone. *Neuroimage*, 25: 579–587.
- Ciaramelli E, Grady C, Moscovitch M (2008). Top-down and bottom-up attention to memory: A hypothesis (AtoM) on the role of the posterior parietal cortex in memory retrieval. *Neuropsychologia*, 46: 1828–1851.
- Cipolotti L, Shallice T, Chan D, Fox N, Scahill R, Harrison G, Stevens J, Rudge P (2001). Long-term retrograde amnesia... the crucial role of the hippocampus. *Neuropsychologia*, 39, 151–172.
- Cirelli C (2013). Sleep and synaptic changes. *Curr Opin Neurobiol*, 23: 841–846.
- Cirelli C, Pompeiano M, Tononi G (1996). Neuronal gene expression in the waking state: a role for the locus coeruleus. *Science*, 274: 1211–1215.
- Cirelli C, Tononi G (2000). Differential expression of plasticity-related genes in waking and sleep and their regulation by the noradrenergic system. *J Neurosci*, 20: 9187–9194.
- Cirelli C, Tononi G (2008). Is sleep essential?. *PLoS Biol*, 6: e216.
- Cirelli C, Tononi G (2009). Sleep and Sleep States: Gene Expression. In: *Encyclopedia of Neuroscience*, 967–973.
- Clemens Z, Fabó D, Halász P (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*, 132: 529–535.
- Clemens Z, Fabó D, Halász P (2006). Twenty-four hours retention of visuospatial memory correlates with the number of parietal sleep spindles. *Neurosci Lett*, 403: 52–56.
- Clemens Z, Mölle M, Eross L, Barsi P, Halász P, Born J (2007). Temporal coupling of parahippocampal ripples, sleep spindles and slow oscillations in humans. *Brain*, 130: 2868–2878.
- Clemens Z, Mölle M, Eross L, Jakus R, Rásonyi G, Halász P, Born J (2011). Fine-tuned coupling between human parahippocampal ripples and sleep spindles. *Eur J Neurosci*, 33: 511–520.
- Cohen NJ, Eichenbaum H (1993). Memory, amnesia and the hippocampal system. Cambridge, MA: MIT.
- Cohen DA, Robertson EM (2011). Preventing interference between different memory tasks. *Nat Neurosci*, 14: 953–955.
- Cohen NJ, Squire LR (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210: 207–210.
- Colgin LL (2011). Oscillations and hippocampal–prefrontal synchrony. *Curr Opin Neurobiol*, 21: 467–474.
- Contel Guillamón M, Gual Solé A, Colom Farran J (1999). Test para la identificación de trastornos por uso de alcohol (audit): traducción y validación del audit al catalán y castellano. *Adicciones*, 11: 337–347.
- Contreras D, Steriade M (1995). Cellular basis of EEG slow rhythms: a study of dynamic corticothalamic relationships. *J Neurosci*, 15: 604–622.

- Cordi MJ, Diekelmann S, Born J, Rasch B (2014). No effect of odor-induced memory reactivation during REM sleep on declarative memory stability. *Front Syst Neurosci*, 8: 157.
- Corkin S (2002). What's new with the amnesic patient H.M.? *Nat Rev Neurosci*, 3: 153–160.
- Craik FI, Tulving E (1975). Depth of processing and the retention of words in episodic memory. *J Exp Psychol Gen*, 104: 268.
- Crespo-Garcia M, Cantero JL, Pomyalov A, Boccaletti S, Atienza M (2010). Functional neural networks underlying semantic encoding of associative memories. *Neuroimage*, 50: 1258–1270.
- Crespo-Garcia M, Cantero JL, Atienza M (2012). Effects of semantic relatedness on age-related associative memory deficits: the role of theta oscillations. *Neuroimage*, 61: 1235–1248.
- Csicsvari J, Hirase H, Czurko A, Narnia A, Buzsáki G (1999). Oscillatory coupling of hippocampal cells and interneurons in the behaving rat. *J Neurosci*, 19: 274–287.
- Dalal SS, Sekihara K, Nagarajan SS (2006). Modified beamformers for coherent source region suppression. *IEEE Trans Biomed Eng*, 53: 1357–1363.
- Davidson TJ, Kloosterman F, Wilson MA (2009). Hippocampal replay of extended experience. *Neuron*, 63: 497–507.
- Declerck CH, Boone C, De Brabander B (2006). On feeling in control: a biological theory for individual differences in control perception. *Brain Cogn*, 62: 143–176.
- Destexhe A, Contreras D, Steriade M (1999). Spatiotemporal analysis of local field potentials and unit discharges in cat cerebral cortex during natural wake and sleep states. *J Neurosci*, 19: 4595–4608.
- Diana RA, Yonelinas AP, Ranganath C (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends Cogn Sci*, 11: 379–386.
- Diba K, Buzsáki G (2007). Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples. *Nature Neurosci*, 10: 1241–1242.
- Diekelmann S, Born J (2010). The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci*, 11: 114–126.
- Diekelmann S, Büchel C, Born J, Rasch B (2011). Labile or stable: opposing consequences for memory when reactivated during waking and sleep. *Nat Neurosci*, 14: 381–386.
- Diekelmann S, Wilhelm I, Born J (2009). The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med Rev*, 13: 309–321.
- Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Ott GE, Aptowicz C, Pack AI (1997). Cumulative sleepiness, mood disturbance and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep*, 20: 267–277.
- Diwakar M, Huang MX, Srinivasan R, Harrington DL, Robb A, Angeles A, Muzzatti L, Pakdaman R, Song T, Theilmann RJ, Lee RR. 2011. Dual-core beamformer for obtaining highly correlated neuronal networks in MEG. *Neuroimage* 54(1):253-63.
- Dobbins IG, Rice HJ, Wagner AD, Schacter DL (2003). Memory orientation and success: separable neurocognitive components underlying episodic recognition. *Neuropsychologia*, 41: 318–333.
- Dobbins IG, Wagner AD (2005). Domain-general and domain-sensitive prefrontal mechanisms for recollecting events and detecting novelty. *Cereb Cortex*, 15: 1768–1778.
- Doeller CF, King JA, Burgess N (2008). Parallel striatal and hippocampal systems for landmarks and boundaries in spatial memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105: 5915–5920.
- Drake CL, Roehrs TA, Burduvali E, Bonahoom A, Rosekind M, Roth T (2001). Effects of rapid versus slow accumulation of eight hours of sleep loss. *Psychophysiology*, 38: 979–987.
- Drosopoulos S, Wagner U, Born J (2005). Sleep enhances explicit recollection in recognition memory. *Learn Mem*, 12: 44–51.
- Drummond SP, Brown GG (2001). The effects of total sleep deprivation on cerebral responses to cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*, 25: S68–S73.

- Drummond SP, Brown GG, Gillin JC, Stricker JL, Wong EC, Buxton RB (2000). Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. *Nature*, 403: 655–657.
- Drummond SP, Brown GG, Salamat JS, Gillin JC (2004). Increasing task difficulty facilitates the cerebral compensatory response to total sleep deprivation. *Sleep*, 27: 445–451.
- Drummond SP, Gillin JC, Brown GG (2001). Increased cerebral response during a divided attention task following sleep deprivation. *J Sleep Res*, 10: 85–92.
- Drummond SP, Meloy MJ, Yanagi MA, Orff HJ, Brown GG (2005). Compensatory recruitment after sleep deprivation and the relationship with performance. *Psychiatry Res*, 140: 211–223.
- Dudai Y (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol*, 55: 51–86.
- Dudai Y (2012). The restless engram: consolidations never end. *Annu Rev Neurosci*, 35: 227–247.
- Dupret D, O'Neill J, Pleydell-Bouverie B, Csicsvari J (2010). The reorganization and reactivation of hippocampal maps predict spatial memory performance. *Nat Neurosci*, 13: 995–1002.
- Durmer JS, Dinges DF (2005). Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol*, 25: 117–129.
- Düzel E, Penny WD, Burgess N (2010). Brain oscillations and memory. *Curr Opin Neurobiol*, 20: 143–149.
- Ebbinghaus H (1885). *Memory: A contribution to experimental psychology*. New York: Dover.
- Ego-Stengel V, Wilson MA (2010). Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in the rat. *Hippocampus*, 20: 1–10.
- Eichenbaum H (1999). The hippocampus and mechanisms of declarative memory. *Behav Brain Res*, 103: 123–133.
- Eichenbaum H, Cohen NJ (2001). *From conditioning to conscious recollection: Memory systems of the brain*. Oxford University Press.
- Ekstrom AD, Copara MS, Isham EA, Wang WC, Yonelinas AP (2011). Dissociable networks involved in spatial and temporal order source retrieval. *Neuroimage*, 56: 1803–1813.
- Eldridge LL, Knowlton BJ, Furmanski CS, Bookheimer SY, Engel S (2000). Remembering episodes: a selective role for the hippocampus during retrieval. *Nat Neurosci*, 3: 1149–1152.
- Ellenbogen JM, Payne J, Stickgold R (2006). The role of sleep in declarative memory consolidation: passive, permissive, active or none? *Curr Opin Neurobiol*, 2006, 16: 1–7.
- Esser SK, Hill SL, Tononi G (2007). Sleep homeostasis and cortical synchronization: I. Modeling the effects of synaptic strength on sleep slow waves. *Sleep*, 30: 1617–1630.
- Euston DR, Tatsuno M, McNaughton BL (2007). Fast-forward playback of recent memory sequences in prefrontal cortex during sleep. *Science*, 318: 1147–1150.
- Ficca G, Lombardo P, Rossi L, Salzarulo P (2000). Morning recall of verbal material depends on prior sleep organization. *Behav Brain Res*, 112: 159–163.
- Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ (2000). "Sculpting the response space"—an account of left prefrontal activation at encoding. *Neuroimage*, 12: 404–417.
- Foster DJ, Wilson MA (2006). Reverse replay of behavioral sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature*, 440: 680–683.
- Fox CJ, Moon SY, Iaria G, Barton JJ (2009). The correlates of subjective perception of identity and expression in the face network: an fMRI adaptation study. *Neuroimage*, 44: 569–580.
- Frankland PW, Bontempi B (2005). The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci*, 6: 119–130.
- Fries P (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci*, 9: 474–480.

- Fu CHY, Williams SCR, Brammer MJ, Suckling J, Kim J, Cleare AJ, Walsh ND, Mitterschiffthaler MT, Andrew CM, Pich EM, Bullmore ET (2006). Neural responses to happy facial expressions in major depression following antidepressant treatment. *Am J Psych*, 164: 599–607.
- Fuentemilla L, Miró J, Ripollés P, Vilà-Balló A, Juncadella M, Castañer S, Salord N, Monasterio C, Falip M, Rodríguez-Fornells A (2013). Hippocampus-dependent strengthening of targeted memories via reactivation during sleep in humans. *Curr Biol*, 23: 1769–1775.
- Gainotti G (2007). Different patterns of famous people recognition disorders in patients with right and left anterior temporal lesions: a systematic review. *Neuropsychologia*, 45: 1591–1607.
- Gainotti G, Barbier A, Marra C (2003). Slowly progressive defect in recognition of familiar people in a patient with right anterior temporal atrophy. *Brain*, 126: 792–803.
- Gais S, Albouy G, Boly M, Dang-Vu TT, Darsaud A, Desseilles M, Rauchs G, Schabus M, Sterpenich V, Vandewalle G, Maquet P, Peigneux P (2007). Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104: 18778–18783.
- Gais S, Born J (2004). Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101: 2140–2144.
- Gais S, Mölle M, Helms K, Born J (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci*, 22: 6830–6834.
- Gelbard-Sagiv H, Mukamel R, Harel M, Malach R, Fried I (2008). Internally generated reactivation of single neurons in human hippocampus during free recall. *Science*, 322: 96–101.
- Ghosh VE, Gilboa A (2014). What is a memory schema? A historical perspective on current neuroscience literature. *Neuropsychologia*, 53: 104–114.
- Gilboa A, Winocur G, Grady CL, Hevenor SJ, Moscovitch M (2004). Remembering our past: functional neuroanatomy of recollection of recent and very remote personal events. *Cereb Cortex*, 14: 1214–1225.
- Giocomo LM, Hasselmo ME (2007). Neuromodulation by glutamate and acetylcholine can change circuit dynamics by regulating the relative influence of afferent input and excitatory feedback. *Mol Neurobiol*, 36: 184–200.
- Girardeau G, Benchenane K, Wiener SI, Buzsáki G, Zugaro MB (2009). Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nat Neurosci*, 12: 1222–1223.
- Giuditta A, Ambrosini MV, Montagnese P, Mandile P, Cotugno M, Grassi Zucconi G, Vescia S (1995). The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav Brain Res*, 69: 157–166.
- Gobbini MI, Haxby JV (2007). Neural systems for recognition of familiar faces. *Neuropsychologia*, 45: 32–41.
- Gordon JA (2011). Oscillations and hippocampal-prefrontal synchrony. *Curr Opin Neurobiol*, 21: 486–491.
- Gordon AM, Rissman J, Kiani R, Wagner AD (2013). Cortical reinstatement mediates the relationship between content-specific encoding activity and subsequent recollection decisions. *Cereb Cortex*, 24: 3350–3364.
- Gorno-Tempini ML, Price CJ, Josephs O, Vandenberghe R, Cappa SF, Kapur N, Frackowiak RS (1998). The neural systems sustaining face and proper-name processing. *Brain*, 121: 2103–2118.
- Greve A, Van Rossum MC, Donaldson DI (2007). Investigating the functional interaction between semantic and episodic memory: Convergent behavioral and electrophysiological evidence for the role of familiarity. *NeuroImage*, 34: 801–814.
- Griffith HR, Richardson E, Pyzalski RW, Bell B, Dow C, Hermann BP, Seidenberg M (2006). Memory for famous faces and the temporal pole: functional imaging findings in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 9: 173–180.
- Gross J, Kujala J, Hamalainen M, Timmermann L, Schnitzler A, Salmelin R (2001). Dynamic imaging of coherent sources: Studying neural interactions in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98: 694–699.

- Guan Z, Peng X, Fang J (2004). Sleep deprivation impairs spatial memory and decreases extracellular signal-regulated kinase phosphorylation in the hippocampus. *Brain Res*, 1018: 38–47.
- Guderian S, Düzel E (2005). Induced theta oscillations mediate large-scale synchrony with mediotemporal areas during recollection in humans. *Hippocampus*, 15: 901–912.
- Gutiérrez-Zotes JA, Ramos JA, Sáiz J (2001). Desarrollo de la versión española del cuestionario de personalidad Zuckerman-Kuhlman (ZKPQ-III) y propiedades psicométricas. *Psiquis*, 22: 239–250.
- Habeck C, Rakitin BC, Moeller J, Scarmeas N, Zarahn E, Brown T, Stern Y (2004). An event-related fMRI study of the neurobehavioral impact of sleep deprivation on performance of a delayed-match-to-sample task. *Brain Res Cogn Brain Res*, 18: 306–21.
- Hall DM, Geis MF (1980). Congruity and elaboration in free and cued-recall. *J Exp Psychol Hum Learn*, 6: 778–784.
- Hanley JR, Cowell ES (1988). The effects of different types of retrieval cues on the recall of names of famous faces. *Mem Cognit*, 16: 545–555.
- Hanlon EC, Faraguna U, Vyazovskiy VV, Tononi G, Cirelli C (2009). Effects of skilled training on sleep slow wave activity and cortical gene expression in the rat. *Sleep*, 32: 719–729.
- Hanslmayr S, Staudigl T, Fellner MC (2012). Oscillatory power decreases and long-term memory: the information via desynchronization hypothesis. *Front Hum Neurosci*, 6: 74.
- Harrison Y, Horne JA, Rothwell A (2000). Prefrontal neuropsychological effects of sleep deprivation in young adults –a model for healthy aging? *Sleep*, 23: 1067–1073.
- Hartmann E (1966). Mechanism underlying the sleep-dream cycle. *Nature*, 212, 648–650.
- Hashtroudi S (1983). Type of semantic elaboration and recall. *Mem Cognit*, 11: 476–484.
- Hasselmo ME (1995). Neuromodulation and cortical function: modeling the physiological basis of behavior. *Behav Brain Res*, 67: 1–27.
- Hasselmo ME (1999). Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci*, 3: 351–359.
- Hasselmo ME, McGaughy J (2004). High acetylcholine levels set circuit dynamics for attention and encoding and low acetylcholine levels set dynamics for consolidation. *Prog Brain Res*, 145: 207–231.
- Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci*, 4: 223–233.
- Henson RN, Rugg MD, Shallice T, Josephs O, Dolan RJ (1999). Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 19: 3962–3972.
- Hobson JA (1989). The dreaming brain. Basic Books, New York.
- Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC (1973). Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology*, 10: 431–436.
- Horne JA (1985). Sleep function, with particular reference to sleep deprivation. *Ann Clin Res*, 17: 199–208.
- Horne JA (1988). Sleep loss and "divergent" thinking ability. *Sleep*, 11: 528–536.
- Horne JA (1993). Human sleep, sleep loss and behaviour. Implications for the prefrontal cortex and psychiatric disorder. *Br J Psychiatry*, 162: 413–419.
- Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430: 78–81.
- Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M (2001). Insufficient sleep: a population-based study in adults. *Sleep*, 24: 392–400.
- Hutchinson JB, Uncapher MR, Wagner AD (2009). Posterior parietal cortex and episodic retrieval: Convergent and divergent effects of attention and memory. *Learn Mem*, 16: 343–356.
- Hyafil A, Summerfield C, Koechlin E (2009). Two mechanisms for task switching in the prefrontal cortex. *J Neurosci*, 29: 5135–5142.

- Inostroza M, Born J (2013). Sleep for preserving and transforming episodic memory. *Annu Rev Neurosci*, 36: 79–102.
- Isomura Y, Sirota A, Ozen S, Mizuseki K, Henze DA, Buzsáki G (2006). Integration and segregation of activity in entorhinal-hippocampal subregions by neocortical slow oscillations. *Neuron*, 52: 871–882.
- Jackson ML, Gunzelmann G, Whitney P, Hinson JM, Belenky G, Rabat A, Van Dongen HP (2013). Deconstructing and reconstructing cognitive performance in sleep deprivation. *Sleep Med Rev*, 17: 215–225.
- Jacoby LL (1991). A process-dissociation framework: Separating automatic from intentional uses of memory. *J Mem Lang*, 30: 513–541.
- Jasper HH (1958). Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography: 1957. *EEG Clin Neurophysiol*, 10: 370–375.
- Jenkins JG, Dallenbach KM (1924). Obliviscence during sleep and waking. *Am J Psychol*, 35: 605–612.
- Jenkins LJ, Ranganath C (2010). Prefrontal and medial temporal lobe activity at encoding predicts temporal context memory. *J Neurosci*, 30: 15558–15565.
- Ji D, Wilson MA (2007). Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat Neurosci*, 10: 100–107.
- Johnson JD, McDuff SGR, Rugg MD, Norman KA (2009). Recollection, familiarity, and cortical reinstatement: a multivoxel pattern analysis. *Neuron*, 63: 697–708.
- Johnston RA, Bruce V (1990). Lost properties? Retrieval differences between name codes and semantic codes for familiar people. *Psychol Res*, 52: 62–67.
- Jones MW, Errington ML, French PJ, Fine A, Bliss TV, Garel S, Charnay P, Bozon B, Laroche S, Davis S (2001). A requirement for the immediate early gene Zif268 in the expression of late LTP and long-term memories. *Nat Neurosci*, 4: 289–296.
- Jouvet M, Michel F, Courjon J (1959). Sur un stade d'activité électrique rapide au cours du sommeil physiologique. *C R Soc Biol*, 153: 1024–1028.
- Jutras MJ, Buffalo EA (2010). Synchronous neural activity and memory formation. *Curr Opin Neurobiol*, 20: 150–155.
- Kahn I, Andrews-Hanna JR, Vincent JL, Snyder AZ, Buckner RL (2008). Distinct cortical anatomy linked to subregions of the medial temporal lobe revealed by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, 100: 129–139.
- Karlsson MP, Frank LM (2009). Awake replay of remote experiences in the hippocampus. *Nat Neurosci*, 12: 913–918.
- Karni A, Sagi D (1993). The time course of learning a visual skill. *Nature*, 365: 250–252.
- Karni A, Tanne D, Rubenstein BS, Askenasy JJ, Sagi D (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, 265: 679–682.
- Kattler H, Dijk DJ, Borbély AA (1994). Effect of unilateral somatosensory stimulation prior to sleep on the sleep EEG in humans. *J Sleep Res*, 3: 159–164.
- Keisler A, Shadmehr R (2010). A shared resource between declarative memory and motor memory. *J Neurosci*, 30: 14817–14823.
- Kelley WM, Miezin FM, McDermott KB, Buckner RL, Raichle ME, Cohen NJ, Ollinger JM, Akbudak E, Conturo TE, Snyder AZ, Petersen SE (1998). Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. *Neuron*, 20: 927–936.
- Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW 3rd, Cho RY, Stenger VA, Carter CS (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*, 303: 1023–1026.
- Killgore WD (2010). Effects of sleep deprivation on cognition. *Prog Brain Res*, 185: 105–129.
- Knoblauch V, Kräuchi K, Renz C, Wirz-Justice A, Cajochen C (2002). Homeostatic control of slow-wave and spindle frequency activity during human sleep: Effect of differential sleep pressure and brain topography. *Cereb Cortex*, 12: 1092–1100.

- Krueger JM, Obál F Jr, Kapás L, Fang J (1995). Brain organization and sleep function. *Behav Brain Res*, 69: 177–185.
- Krueger JM, Rector DM, Roy S, Van Dongen HP, Belenky G, Panksepp J (2008). Sleep as a fundamental property of neuronal assemblies. *Nat Rev Neurosci*, 9: 910–919.
- Kuhl BA, Chun MM (2014). Successful remembering elicits event-specific activity patterns in lateral parietal cortex. *J Neurosci*, 34: 8051–8060.
- Kuhl BA, Dudukovic NM, Kahn I, Wagner AD (2007). Decreased demands on cognitive control reveal the neural processing benefits of forgetting. *Nat Neurosci*, 10: 908–914.
- Kumaran D, Summerfield JJ, Hassabis D, Maguire EA (2009). Tracking the emergence of conceptual knowledge during human decision making. *Neuron*, 63: 889–901.
- Lavenex P, Amaral DG (2000). Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus*, 10: 420–430.
- Lechner HA, Squire LR, Byrne JH (1999). 100 years of consolidation-remembering. *Learn Mem*, 6: 77–87.
- Lee AC, Graham KS, Simons JS, Hodges JR, Owen AM, Patterson K (2002). Regional brain activations differ for semantic features but not categories. *NeuroReport*, 13: 1497–1501.
- Lee AK, Wilson MA (2002). Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron*, 36: 1183–1194.
- Leveroni CL, Seidenberg M, Mayer AR, Mead LA, Binder JR, Rao SM (2000). Neural systems underlying the recognition of familiar and newly learned faces. *J Neurosci*, 20: 878–886.
- Lewis PA, Durrant SJ (2011). Overlapping memory replay during sleep builds cognitive schemata. *Trends Cogn Sci*, 15: 343–351.
- Lobaugh NJ, West R, McIntosh AR (2001). Spatiotemporal analysis of experimental differences in event-related potential data with partial least squares. *Psychophysiology*, 38: 517–530.
- Louie K, Wilson MA (2001). Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron*, 29: 145–156.
- Low PS, Shank SS, Sejnowski TJ, Margoliash D (2008). Mammalian-like features of sleep structure in zebra finches. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105: 9081–9086.
- Maguire EA, Frith CD (2003). Lateral asymmetry in the hippocampal response to the remoteness of autobiographical memories. *J Neurosci*, 23: 5302–5307.
- Maguire EA, Frith CD, Morris RG (1999). The functional neuroanatomy of comprehension and memory: the importance of prior knowledge. *Brain*, 122: 1839–1850.
- Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*, 19: 1233–1239.
- Mander BA, Rao V, Lu B, Saletin JM, Lindquist JR, Ancoli-Israel S, Jagust W, Walker MP (2013). Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nat Neurosci*, 16: 357–364.
- Manns JR, Hopkins RO, Reed JM, Kitchener EG, Squire LR (2003a). Recognition memory and the human hippocampus. *Neuron*, 37: 171–180.
- Manns JR, Hopkins RO, Squire LR (2003b). Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron*, 38: 127–133.
- Maquet P (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science*, 294: 1048–1052.
- Maquet P (2004). A role for sleep in the processing of memory traces. Contribution of functional neuroimaging in humans. *Bull Mem Acad R Med Belg*, 159: 167–170.
- Maril A, Avital R, Reggev N, Zuckerman M, Sadeh T, Ben Sira L, Livneh N (2011). Event congruency and episodic encoding: A developmental fMRI study. *Neuropsychologia*, 49: 3036–3045.
- Maris E (2004). Randomization tests for ERP topographies and whole spatiotemporal data matrices. *Psychophysiol*, 41: 142–151.

- Marr D (1970). A theory for cerebral neocortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 176: 161–234.
- Marr D (1971). Simple memory: a theory for archicortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 262: 23–81.
- McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev*, 102: 419–457.
- McCormick C, Moscovitch M, Protzner AB, Huber CG, McAndrews MP (2010). Hippocampal-neocortical networks differ during encoding and retrieval of relational memory: functional and effective connectivity analyses. *Neuropsychologia*, 48: 3272–3281.
- McCormick C, St-Laurent M, Ty A, Valiante TA, McAndrews MP (2015). Functional and effective hippocampal-neocortical connectivity during construction and elaboration of autobiographical memory retrieval. *Cereb Cortex*, 25: 1297–305.
- McGaugh JL (2000). Memory—a century of consolidation. *Science*, 287: 248–251.
- McIntosh AR, Bookstein FL, Haxby JV, Grady CL (1996). Spatial pattern analysis of functional brain images using partial least squares. *Neuroimage*, 3: 143–157.
- McIntosh AR, Lobaugh NJ (2004). Partial least squares analysis of neuroimaging data: applications and advances. *Neuroimage*, 23: S250–S263.
- McKenzie S, Frank AJ, Kinsky NR, Porter B, Rivière PD, Eichenbaum H (2014). Hippocampal representation of related and opposing memories develop within distinct, hierarchically organized neural schemas. *Neuron*, 83: 202–215.
- McKenzie S, Robinson NT, Herrera L, Churchill JC, Eichenbaum H (2013). Learning causes reorganization of neuronal firing patterns to represent related experiences within a hippocampal schema. *J Neurosci*, 33: 10243–10256.
- McNaughton BL, Douglas RM, Goddard GV (1978). Synaptic enhancement in fascia dentata: cooperativity among coactive afferents. *Brain Res*, 157: 277–293.
- Mednick SC, Nakayama K, Cantero JL, Atienza M, Levin AA, Pathak N, Stickgold R (2002). The restorative effect of naps on perceptual deterioration. *Nat Neurosci*, 5: 677–681.
- Mednick S, Nakayama K, Stickgold R (2003). Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. *Nat Neurosci*, 6: 697–698.
- Menon V, Boyett-Anderson JM, Schatzberg AF, Reiss AL (2002). Relating semantic and episodic memory systems. *Brain Res Cogn Brain Res*, 13: 261–265.
- Mitchell KJ, Johnson MK (2009). Source monitoring 15 years later: what have we learned from fMRI about the neural mechanisms of source memory? *Psychol Bull*, 135: 638–677.
- Mölle M, Bergmann TO, Marshall L, Born J (2011). Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation: Disparate coalescence and engagement in memory processing. *Sleep*, 34: 1411–1421.
- Mölle M, Eschenko O, Gais S, Sara SJ, Born J (2009). The influence of learning on sleep slow oscillations and associated spindles and ripples in humans and rats. *Eur J Neurosci*, 29: 1071–1081.
- Mölle M, Marshall L, Gais S, Born J (2002). Grouping of spindle activity during slow oscillations in human Nonrapid Eye Movement sleep. *J Neurosci*, 22: 10941–10947.
- Mölle M, Marshall L, Gais S, Born J (2004). Learning increases human electroencephalographic coherence during subsequent slow sleep oscillations. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101: 13963–13968.
- Mölle M, Yeshenko O, Marshall L, Sara SJ, Born J (2006). Hippocampal sharp wave-ripples linked to slow oscillations in rat slow-wave sleep. *J Neurophysiol*, 96: 62–70.
- Mu Q, Mishory A, Johnson KA, Nahas Z, Kozel FA, Yamanaka K, Bohning DE, George MS (2005a). Decreased brain activation during a working memory task at rested baseline is associated with vulnerability to sleep deprivation. *Sleep*, 28: 433–436.
- Mu Q, Nahas Z, Johnson KA, Yamanaka K, Mishory A, Koola J, Hill S, Horner MD, Bohning DE, George MS (2005b). Decreased cortical response to verbal working memory following sleep deprivation. *Sleep*, 28: 55–67.

- Müller S, Mychajliw C, Hautzinger M, Fallgatter AJ, Saur R, Leyhe T (2014). Memory for past public events depends on retrieval frequency but not memory age in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 38: 379–390.
- Moscovitch M, Craik FIM (1976). Depth of processing, retrieval cues, and uniqueness of encoding as factors in recall. *J Verbal Learning Verbal Behav*, 15: 447–458.
- Mummery CJ, Patterson K, Hodges JR, Wise RJ (1996). Generating 'tiger' as an animal name or a word beginning with T: differences in brain activation. *Proc R Soc Lond, B Biol Sci*, 263: 1755–1756.
- Mummery CJ, Patterson K, Wise RJS, Vandenberghe R, Price CJ, Hodges JR (1999). Disrupted temporal lobe connections in semantic dementia. *Brain*, 122: 61–73.
- Murray LJ, Ranganath C (2007). The dorsolateral prefrontal cortex contributes to successful relational memory encoding. *J Neurosci*, 27: 5515–5522.
- Muto V, Shaffille Bourdieu A, Matarazzo L, Foret A, Mascetti L, Jaspar M, Vandewalle G, Phillips C, Degueldre C, Balteau E, Luxen A, Collette F, Maquet P (2012). Influence of acute sleep loss on the neural correlates of alerting, orientating and executive attention components. *J Sleep Res*, 21: 648–658.
- Nadasdy Z, Hirase H, Czurko A, Csicsvari J, Buzsáki G (1999). Reply and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *J Neurosci*, 19: 9497–9507.
- Nadel L, Campbell J, Ryan L (2007). Autobiographical memory retrieval and hippocampal activation as a function of repetition and the passage of time. *Neural Plast*, 90472.
- Nadel L, Moscovitch M (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol*, 7: 217–227.
- Naghavi HR, Eriksson J, Larsson A, Nyberg L (2011). Cortical regions underlying successful encoding of semantically congruent and incongruent associations between common auditory and visual objects. *Neurosci Lett*, 505: 191–195.
- Nelson DL, McKinney VM, Gee NR, Janczura GA (1998). Interpreting the influence of implicitly activated memories on recall and recognition. *Psychol Rev*, 105: 299–324.
- Ng CW, Noblejas MI, Rodefer JS, Smith CB, Poremba A (2007). Double dissociation of attentional resources: prefrontal versus cingulate cortices. *J Neurosci*, 27: 12123–12131.
- Nichols TE, Holmes AP (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: A primer with examples. *Hum Brain Mapp*, 15: 1–25.
- Nokia MS, Mikkonen JE, Penttonen M, Wikgren J (2012). Disrupting neural activity related to awake-state sharp wave-ripple complexes prevents hippocampal learning. *Front Behav Neurosci*, 6: 84.
- Nyberg L, Habib R, McIntosh AR, Tulving E (2000). Reactivation of encoding-related brain activity during memory retrieval. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97: 11120–11124.
- Okada K, Vilberg KL, Rugg MD (2011). Comparison of the neural correlates of retrieval success in tests of cued recall and recognition memory. *Hum Brain Mapp*, 33: 523–533.
- Oldfield RC (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9: 97–113.
- Oostenveld R, Praamstra P, Stegeman DF, van Oosterom A (2001). Overlap of attention and movement-related activity in lateralized event-related brain potentials. *Clin Neurophysiol*, 112: 477–484.
- Oudiette D, Paller KA (2013). Upgrading the sleeping brain with targeted memory reactivation. *Trends Cogn Sci*, 17: 142–149.
- Paller KA, Wagner AD (2002). Observing the transformation of experience into memory. *Trends Cogn Sci*, 6: 93–102.
- Park H, Rugg MD (2008). Neural correlates of successful encoding of semantically and phonologically mediated inter-item associations. *Neuroimage*, 43: 165–172.
- Passingham RE, Toni I, Rushworth MF (2000). Specialisation within the prefrontal cortex: the ventral prefrontal cortex and associative learning. *Exp Brain Res*, 133: 103–113.

- Payne JD, Kensinger EA (2011). Sleep leads to changes in the emotional memory trace: evidence from fMRI. *J Cogn Neurosci*, 23: 1285–1297.
- Peigneux P, Laureys S, Delbeuck X, Maquet P (2001). Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport*, 12: A111–A124.
- Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Collette F, Perrin F, Reggers J, Phillips C, Degueldre C, Del Fiore G, Aerts J, Luxen A, Maquet P (2004). Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*, 44: 535–545.
- Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Destrebecqz A, Collette F, Delbeuck X, Phillips C, Aerts J, Del Fiore G, Degueldre C, Luxen A, Cleeremans A, Maquet P (2003). Learned material content and acquisition level modulate cerebral reactivation during posttraining rapid-eye-movements sleep. *Neuroimage*, 20: 125–134.
- Pennartz CM, Lee E, Verheul J, Lipa P, Barnes CA, McNaughton BL (2004). The ventral striatum in offline processing: ensemble reactivation during sleep and modulation by hippocampal ripples. *J Neurosci*, 24: 6446–6456.
- Pérula de Torres LA, Fernández-García JA, Arias-Vega R, Muriel-Palomino M, Márquez-Rebollo E, Ruiz-Moral R (2005). Validation of the AUDIT test for identifying risk consumption and alcohol use disorders in women. *Aten Primaria*, 36: 499–506.
- Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*, 110: 1842–1857.
- Piantoni G, Van Der Werf YD, Jensen O, Van Someren EJ (2015). Memory traces of long-range coordinated oscillations in the sleeping human brain. *Hum Brain Mapp*, 36: 67–84.
- Plihal W, Born J (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci*, 9: 534–547.
- Plihal W, Born J (1999). Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *Neuroreport*, 10: 2741–2747.
- Poldrack RA, Packard MG (2003). Competition among multiple memory systems: converging evidence from animal and human brain studies. *Neuropsychologia*, 41: 245–251.
- Poldrack RA, Rodriguez P (2004). How do memory systems interact? Evidence from human classification learning. *Neurobiol Learn Mem*, 82: 324–332.
- Preston AR, Eichenbaum H (2013). Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory. *Curr Biol*, 23: R764–R773.
- Prieto del Val L, Cantero JL, Atienza M (2015). APOE ϵ 4 constrains engagement of encoding-related compensatory networks in amnesic mild cognitive impairment. *Hippocampus*, (en prensa).
- Ranganath C, Heller A, Cohen MX, Brozinsky CJ, Rissman J (2005). Functional connectivity with the hippocampus during successful memory formation. *Hippocampus*, 15: 997–1005.
- Rasch B, Born J (2013). About sleep's role in memory. *Physiol Rev*, 93: 681–766.
- Rasch B, Büchel C, Gais S, Born J (2007). Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*, 315: 1426–1429.
- Rauchs G, Desgranges B, Foret J, Eustache F (2005). The relationships between memory systems and sleep stages. *J Sleep Res*, 14: 123–140.
- Rauchs G, Feyers D, Landeau B, Bastin C, Luxen A, Maquet P, Collette F (2011). Sleep contributes to the strengthening of some memories over others, depending on hippocampal activity at learning. *J Neurosci*, 31: 2563–2568.
- Rechtschaffen A, Kales A (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects. Brain Information Service / Brain Research Institute, University of California, Los Angeles.
- Reder LM, Paynter C, Diana RA, Ngiam J, Dickison D (2007). Experience is a double-edged sword: A computational model of the encoding/retrieval trade-off with familiarity. *Psychol Learn Motiv*, 48: 271–312.

- Rétey JV, Adam M, Gottselig JM, Khatami R, Dürr R, Achermann P, Landolt HP (2006). Adenosinergic mechanisms contribute to individual differences in sleep deprivation-induced changes in neurobehavioral function and brain rhythmic activity. *J Neurosci*, 26: 10472–10479.
- Reynolds AC, Banks S (2010). Total sleep deprivation, chronic sleep restriction and sleep disruption. *Prog Brain Res*, 185: 91–103.
- Ribeiro S, Shi X, Engelhard M, Zhou Y, Zhang H, Gervasoni D, Lin SC, Wada K, Lemos NA, Nicolelis MA (2007). Novel experience induces persistent sleep-dependent plasticity in the cortex but not in the hippocampus. *Front Neurosci*, 1: 43–55.
- Riedner BA, Vyazovskiy VV, Huber R, Massimini M, Esser S, Murphy M, Tononi G (2007). Sleep homeostasis and cortical synchronization: III. A high-density EEG study of sleep slow waves in humans. *Sleep*, 30: 1643–1657.
- Rihm JS, Diekelmann S, Born J, Rasch B (2014). Reactivating memories during sleep by odors: odor specificity and associated changes in sleep oscillations. *J Cogn Neurosci*, 26: 1806–1818.
- Robertson EM (2012). New insights in human memory interference and consolidation. *Curr Biol*, 22: R66–R71.
- Rolls A, Colas D, Adamantidis A, Carter M, Lanre-Amos T, Heller HC, de Lecea L (2011). Optogenetic disruption of sleep continuity impairs memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108: 13305–13310.
- Romcy-Pereira R, Pavlides C (2004). Distinct modulatory effects of sleep on the maintenance of hippocampal and medial prefrontal cortex LTP. *Eur J Neurosci*, 20: 3453–3462.
- Rosanov M, Ulrich D (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *J Neurosci*, 25: 9398–9405.
- Rose M, Haider H, Salari N, Büchel C (2011). Functional dissociation of hippocampal mechanism during implicit learning based on the domain of associations. *J Neurosci*, 31: 13739–13745.
- Rudoy JD, Voss JL, Westerberg CE, Paller KA (2009). Strengthening individual memories by reactivating them during sleep. *Science*, 326: 1079.
- Salminen S, Oksanen T, Vahtera J, Sallinen M, Härmä M, Salo P, Virtanen M, Kivimäki M (2010). Sleep disturbances as a predictor of occupational injuries among public sector workers. *J Sleep Res*, 19: 207–213.
- Salo P, Oksanen T, Sivertsen B, Hall M, Pentti J, Virtanen M, Vahtera J, Kivimäki M (2010). Sleep disturbances as a predictor of cause-specific work disability and delayed return to work. *Sleep*, 33: 1323–1331.
- Sara SJ (2000). Retrieval and reconsolidation: Howard a neurobiology of remembering. *Learn Mem*, 7: 73–84.
- Schabus M, Gruber G, Parapatics S, Sauter C, Klösch G, Anderer P, Klimesch W, Saletu B, Zeitlhofer J (2004). Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep*, 27: 1479–1485.
- Schacter DL, Tulving E (1994). What are the memory systems of 1994? In: *Memory Systems* (Schacter DL, Tulving E, eds.), Cambridge, MA: MIT Press, pp. 1–38.
- Schaeffer JD, Yennu AS, Gandy KC, Tian F, Liu H, Park H (2014). An fNIRS investigation of associative recognition in the prefrontal cortex with a rapid event-related design. *J Neurosci Methods*, 235: 308–315.
- Schiff SJ (2005). Dangerous phase. *Neuroinformatics*, 3: 315–318.
- Schulman A (1974). Memory for words recently classified. *Mem Cognit*, 2: 47–52.
- Schreiner T, Rasch B (2014). Boosting vocabulary learning by verbal cueing during sleep. *Cereb Cortex*, (en prensa).
- Scoville WB, Milner B (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 20: 11–21.

- Sekihara K, Nagarajan SS, Poeppel D, Marantz A (2004). Asymptotic SNR of scalar and vector minimum-variance beamformers for neuromagnetic source reconstruction. *IEEE Trans Biomed Eng*, 51: 1726–1734.
- Sheng Y (1996). Wavelet transform. In *The transforms and applications handbook* (Poularikas AD, ed.), Boca Raton, FL. CRC Press, pp. 747–827.
- Sheth BR, Varghese R, Truong T (2012). Sleep shelters verbal memory from different kinds of interference. *Sleep*, 35: 985–996.
- Shimamura AP (2011). Episodic retrieval and the cortical *binding* of relational activity. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 11: 277–291.
- Siapas AG, Lubenov EV, Wilson MA (2005). Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations. *Neuron*, 46: 141–151.
- Siapas AG, Wilson MA (1998). Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron*, 21: 1123–1128.
- Silva AJ (2003). Molecular and cellular cognitive studies of the role of synaptic plasticity in memory. *J Neurobiol*, 54: 224–237.
- Sirota A, Csicsvari J, Buhl D, Buzsáki G (2003). Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100: 2065–2069.
- Skaggs WE, McNaughton BL (1996). Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science*, 271: 1870–1873.
- Smith C (1985). Sleep states and learning: a review of the animal literature. *Neurosci Biobehav Rev*, 9: 157–168.
- Snodgrass JG, Corwin J (1988). Pragmatics of measuring recognition memory: applications to dementia and amnesia. *J Exp Psychol Gen*, 117: 34–50.
- Snowden JS, Thompson JC, Neary D (2004). Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. *Brain*, 127: 860–872.
- Söderlund H, Moscovitch M, Kumar N, Mandic M, Levine B (2012). As time goes by: hippocampal connectivity changes with remoteness of autobiographical memory retrieval. *Hippocampus*, 22: 670–679.
- Spaniol J, Davidson PS, Kim AS, Han H, Moscovitch M, Grady CL (2009). Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia*, 47: 1765–1779.
- Spoormaker VI, Czeisler M, Maquet P, Jäncke L (2011). Large-scale functional brain networks in human non-rapid eye movement sleep: insights from combined electroencephalographic/ functional magnetic resonance imaging studies. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 369: 3708–3729.
- Squire LR, Alvarez P (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Curr Opin Neurobiol*, 5: 169–177.
- Squire LR, Knowlton B, Musen G (1993). The structure and organization of memory. *Annu Rev Psychol*, 44: 453–495.
- Squire LR, Zola SM (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93: 13515–13522.
- Squire LR, Zola-Morgan S (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253: 1380–1386.
- Staresina BP, Cooper E, Henson RN (2013). Reversible information flow across the medial temporal lobe: the hippocampus links cortical modules during memory retrieval. *J Neurosci*, 33: 14184–14192.
- Staresina BP, Davachi L (2006). Differential encoding mechanisms for subsequent associative recognition and free recall. *J Neurosci*, 26: 9162–9172.
- Staresina BP, Davachi L (2009). Mind the gap: binding experiences across space and time in the human hippocampus. *Neuron*, 63: 267–276.
- Staresina BP, Gray JC, Davachi L (2009). Event congruency enhances episodic memory encoding through semantic elaboration and relational binding. *Cereb Cortex*, 19: 1198–1207.

- Stark CE, Okado Y (2003). Making memories without trying: medial temporal lobe activity associated with incidental memory formation during recognition. *J Neurosci*, 23: 6748–6753.
- Stefanacci L, Buffalo EA, Schmolck H, Squire LR (2000). Profound amnesia after damage to the medial temporal lobe: a neuroanatomical and neuropsychological profile of patient E.P. *J Neurosci*, 20: 7024–7036.
- Stella F, Treves A (2011). Associative memory storage and retrieval: involvement of theta oscillations in hippocampal information processing. *Neural Plast*, 683961.
- Steriade M (1999). Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. *Trends Neurosci*, 22: 337–345.
- Steriade M (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 137: 1087–1106.
- Steriade M, Amzica F, Contreras D (1996). Synchronization of fast (30–40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation. *J Neurosci*, 16: 392–417.
- Steriade M, Contreras D, Curró Dossi R, Nuñez A (1993). The slow (1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks. *J Neurosci*, 13: 3284–3299.
- Steriade M, Timofeev I (2003). Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron*, 37: 563–576.
- Sterpenich V, Albouy G, Boly M, Vandewalle G, Darsaud A, Baletau E, Dang-Vu TT, Desseilles M, D'Argembeau A, Gais S, Rauchs G, Schabus M, Degueldre C, Luxen A, Collette F, Maquet P (2007). Sleep-related hippocampo-cortical interplay during emotional memory recollection. *PLoS Biol*, 5: e282.
- Sterpenich V, Albouy G, Darsaud A, Schmidt C, Vandewalle G, Dang Vu TT, Desseilles M, Phillips C, Degueldre C, Baletau E, Collette F, Luxen A, Maquet P (2009). Sleep promotes the neural reorganization of remote emotional memory. *J Neurosci*, 29: 5143–5152.
- Sterpenich V, Schmidt C, Albouy G, Matarazzo L, Vanhaudenhuyse A, Boveroux P, Degueldre C, Leclercq Y, Baletau E, Collette F, Luxen A, Phillips C, Maquet P (2014). Memory reactivation during rapid eye movement sleep promotes its generalization and integration in cortical stores. *Sleep*, 37: 1061–1075.
- Stickgold R, Hobson JA, Fosse R, Fosse M (2001). Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science*, 294: 1052–1057.
- Stickgold R, Walker MP (2005). Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep? *Trends Neurosci*, 28: 408–415.
- Stickgold R, Walker MP (2013). Sleep-dependent memory triage: evolving generalization through selective processing. *Nat Neurosci*, 16: 139–145.
- Summerfield C, Greene M, Wager T, Egner T, Hirsch J, Mangels J (2006). Neocortical connectivity during episodic memory formation. *PLoS Biol*, 4: e128.
- Takashima A, Nieuwenhuis IL, Jensen O, Talamini LM, Rijpkema M, Fernández G (2009). Shift from hippocampal to neocortical centered retrieval network with consolidation. *J Neurosci*, 29: 10087–10093.
- Takashima A, Petersson KM, Rutters F, Tendolkar I, Jensen O, Zwarts MJ, McNaughton BL, Fernández G (2006). Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103: 756–761.
- Talairach J, Tournoux P (1988). Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. Thieme Medical Publishers, New York.
- Talamini LM, Nieuwenhuis IL, Takashima A, Jensen O (2008). Sleep directly following learning benefits consolidation of spatial associative memory. *Learn Mem*, 15:233–237.
- Tamminen J, Lambon-Ralph MA, Lewis PA (2013). The role of sleep spindles and slow-wave activity in integrating new information in semantic memory. *J Neurosci*, 33: 15376–15381.
- Tamminen J, Payne JD, Stickgold R, Wamsley EJ, Gaskell MG (2010). Sleep spindle activity is associated with the integration of new memories and existing knowledge. *J Neurosci*, 30: 14356–14360.

- Teixeira CM, Pomedli SR, Maei HR, Kee N, Frankland PW (2006). Involvement of the anterior cingulate cortex in the expression of remote spatial memory. *J Neurosci*, 26: 7555–7564.
- Teyler TJ, DiScenna P (1986). The hippocampal memory indexing theory. *Behav Neurosci*, 100: 147–154.
- Teyler TJ, Rudy JW (2007). The hippocampal indexing theory and episodic memory: updating the index. *Hippocampus*, 17: 1158–1169.
- Thomas M, Sing H, Belenky G, Holcomb H, Mayberg H, Dannals R, Wagner H, Thorne D, Popp K, Rowland L, Welsh A, Balwinski S, Redmond D (2000). Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness: I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *J Sleep Res*, 9: 335–352.
- Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Aguirre GK, Farah MJ (1997). Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94: 14792–14797.
- Tononi G, Cirelli C (2003). Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull*, 62: 143–150.
- Tononi G, Cirelli C (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev*, 10: 49–62.
- Tse D, Langston RF, Takeyama M, Bethus I, Spooner PA, Wood ER, Witter MP, Morris RG (2007). Schemas and memory consolidation. *Science*, 316: 76–82.
- Tse D, Takeuchi T, Takeyama M, Kajii Y, Okuno H, Tohyama C, Bito H, Morris RG (2011). Schema-dependent gene activation and memory encoding in neocortex. *Science*, 333: 891–895.
- Tulving E (1972). Episodic and semantic memory. In: *Organization of Memory*, (Tulving E, Donaldson W, (Eds.). Academic Press, New York, pp. 381–402.
- Tulving E (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol*, 53: 1–25.
- Tulving E, Thomson DM (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychol Rev*, 80: 352–373.
- Turriziani P, Fadda L, Caltagirone C, Carlesimo GA (2004). Recognition memory for single items and for associations in amnesic patients. *Neuropsychologia*, 42: 426–433.
- Uddin LQ (2015). Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci*, 16: 55–61.
- Ullsperger M, von Cramon DY (2004). Neuroimaging of performance monitoring: error detection and beyond. *Cortex*, 40: 593–604.
- van Buuren M, Kroes MC, Wagner IC, Genzel L, Morris RG, Fernández G (2014). Initial investigation of the effects of an experimentally learned schema on spatial associative memory in humans. *J Neurosci*, 34: 16662–16670.
- Van Der Werf YD, Altena E, Vis JC, Koene T, Van Someren EJ (2011). Reduction of nocturnal slow-wave activity affects daytime vigilance lapses and memory encoding but not reaction time or implicit learning. *Prog Brain Res*, 193: 245–255.
- Van Der Werf YD, Altena E, Schoonheim MM, Sanz-Arigita EJ, Vis JC, De Rijke W, Van Someren EJ (2009). Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nat Neurosci*, 12: 122–123.
- Van Dongen HP, Baynard MD, Maislin G, Dinges DF (2004). Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: evidence of trait-like differential vulnerability. *Sleep*, 27: 423–433.
- Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF (2004). The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*, 26: 117–126.
- Van Dongen EV, Thielen JW, Takashima A, Barth M, Fernández G (2012). Sleep supports selective retention of associative memories based on relevance for future utilization. *PLoS One*, 7: e43426.
- van Kesteren MT, Beul SF, Takashima A, Henson RN, Ruiters DJ, Fernández G (2013). Differential roles for medial prefrontal and medial temporal cortices in schema-dependent encoding: from congruent to incongruent. *Neuropsychologia*, 51: 2352–2359.

- van Kesteren MT, Fernández G, Norris DG, Hermans EJ (2010a). Persistent schema-dependent hippocampal-neocortical connectivity during memory encoding and postencoding rest in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107: 7550–7555.
- van Kesteren MT, Rijpkema M, Ruiter DJ, Fernández G (2010b). Retrieval of associative information congruent with prior knowledge is related to increased medial prefrontal activity and connectivity. *J Neurosci*, 30: 15888–15894.
- van Kesteren MT, Rijpkema M, Ruiter DJ, Morris RG, Fernández G (2014). Building on prior knowledge: schema-dependent encoding processes relate to academic performance. *J Cogn Neurosci*, 26: 2250–2261.
- van Kesteren MT, Ruiter DJ, Fernández G, Henson RN (2012). How schema and novelty augment memory formation. *Trends Neurosci*, 35: 211–219.
- Van Veen BD, van Drongelen W, Yuchtman M, Suzuki A (1997). Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Trans Biomed Eng*, 44: 867–880.
- Vandenberghe R, Dupont P, De Bruyn B, Bormans G, Michiels J, Mortelmans L, Orban GA (1996). The influence of stimulus location on the brain activation pattern in detection and orientation discrimination: a PET study of visual attention. *Brain*, 119: 1263–1276.
- Vartanian O, Bouak F, Caldwell JL, Cheung B, Cupchik G, Jobidon ME, Lam Q, Nakashima A, Paul M, Peng H, Silvia PJ, Smith I (2014). The effects of a single night of sleep deprivation on fluency and prefrontal cortex function during divergent thinking. *Front Hum Neurosci*, 8: 214.
- Verleger R, Schuknecht SV, Jaśkowski P, Wagner U (2008). Changes in processing of masked stimuli across early- and late-night sleep: a study on behavior and brain potentials. *Brain Cogn*, 68: 180–192.
- Verweij IM, Romeijn N, Smit DJ, Piantoni G, Van Someren EJ, van der Werf YD (2014). Sleep deprivation leads to a loss of functional connectivity in frontal brain regions. *BMC Neurosci*, 15: 88.
- Vilberg KL, Rugg MD (2008). Memory retrieval and the parietal cortex: a review of evidence from a dual-process perspective. *Neurobiology*, 46: 1787–1799.
- Vilberg KL, Rugg MD (2009). Left parietal cortex is modulated by amount of recollected verbal information. *Neuroreport*, 20: 1295–1299.
- Viskontas IV, McAndrews MP, Moscovitch M (2002). Memory for famous people in patients with unilateral temporal lobe epilepsy and excisions. *Neuropsychology*, 16: 472–480.
- Visser M, Jefferies E, Lambon Ralph MA (2010). Semantic processing in the anterior temporal lobes: a meta-analysis of the functional neuroimaging literature. *J Cogn Neurosci*, 22: 1083–1094.
- Vyazovskiy VV, Cirelli C, Pfister-Genskow M, Faraguna U, Tononi G (2008). Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nat Neurosci*, 11: 200–208.
- Vyazovskiy VV, Cirelli C, Tononi G (2011). Electrophysiological correlates of sleep homeostasis in freely behaving rats. *Prog Brain Res*, 193: 17–38.
- Wagner T, Axmacher N, Lehnertz K, Elger CE, Fell J (2010). Sleep-dependent directional coupling between human neocortex and hippocampus. *Cortex*, 46: 256–263.
- Wagner U, Born J (2008). Memory consolidation during sleep: interactive effects of sleep stages and HPA regulation. *Stress*, 11: 28–41.
- Wagner U, Gais S, Born J (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn Mem*, 8: 112–119.
- Wagner AD, Shannon BJ, Kahn I, Buckner RL (2005). Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends Cogn Sci*, 9: 445–453.
- Walker MP, Stickgold R (2010). Overnight alchemy: sleep-dependent memory evolution. *Nat Rev Neurosci*, 11: 218.
- Walker MP, Stickgold R, Jolesz FA, Yoo SS (2005). The functional anatomy of sleep-dependent visual skill learning. *Cereb Cortex*, 15: 1666–1675.

- Wang H, Hu Y, Tsien JZ (2006). Molecular and systems mechanisms of memory consolidation and storage. *Prog Neurobiol*, 79: 123–135.
- Wang SH, Morris RG (2010). Hippocampal-neocortical interactions in memory formation, consolidation, and reconsolidation. *Annu Rev Psychol*, 61: 49–79.
- Wang SH, Tse D, Morris RGM (2012). Anterior cingulate cortex in schema assimilation and expression. *Learn Mem*, 19: 315–318.
- Ward AM, Schultz AP, Huijbers W, Van Dijk KR, Hedden T, Sperling RA (2014). The parahippocampal gyrus links the default-mode cortical network with the medial temporal lobe memory system. *Hum Brain Mapp*, 35: 1061–1073.
- Warren DE, Jones SH, Duff MC, Tranel D (2014). False recall is reduced by damage to the ventromedial prefrontal cortex: implications for understanding the neural correlates of schematic memory. *J Neurosci*, 34: 7677–7682.
- Watrous AJ, Ekstrom AD (2014). The spectro-contextual encoding and retrieval theory of episodic memory. *Front Hum Neurosci*, 8: 75.
- Watrous AJ, Tandon N, Conner CR, Pieters T, Ekstrom AD (2013). Frequency-specific network connectivity increases underlie accurate spatiotemporal memory retrieval. *Nat Neurosci*, 16: 349–356.
- Webb WB (1992). Sleep: The gentle tyrant. Anker, Boston.
- Wheeler ME, Petersen SE, Buckner RL (2000). Memory's echo: vivid remembering reactivates sensory-specific cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97: 11125–11129.
- Wimber M, Maaß A, Staudigl T, Richardson-Klavehn A, Hanslmayr S (2012). Rapid memory reactivation revealed by oscillatory entrainment. *Curr Biol*, 22: 1482–1486.
- Winston JS, Henson RN, Fine-Goulden MR, Dolan RJ (2004). fMRI-adaptation reveals dissociable neural representations of identity and expression in face perception. *J Neurophysiol*, 92: 1830–1839.
- Witter MP, Wouterlood FG, Naber PA, Van Haeften T (2000). Anatomical organization of the parahippocampal-hippocampal network. *Ann N Y Acad Sci*, 911: 1–24.
- Yang G, Lai CS, Cichon J, Ma L, Li W, Gan WB (2014). Sleep promotes branch-specific formation of dendritic spines after learning. *Science*, 344: 1173–1178.
- Yarmey DA (1973). I recognize your face but I can't remember your name: Further evidence on the tip-of-the-tongue phenomenon. *Mem Cognit*, 1: 287–290.
- Yassa MA, Reagh ZM (2013). Competitive Trace Theory: A role for the hippocampus in contextual interference during retrieval. *Front Behav Neurosci*, 7: 107.
- Yazar Y, Bergström ZM, Simons JS (2014). Continuous theta burst stimulation of angular gyrus reduces subjective recollection. *PLoS One*, 9: e110414.
- Yonelinas AP (1994). Receiver-operating characteristics in recognition memory: Evidence for a dual-process model. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 20: 1341–1354.
- Yonelinas AP (2001). Components of episodic memory: the contribution of recollection and familiarity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 356: 1363–1374.
- Yonelinas AP (2002). The nature of recollection and familiarity: A review of 30 years of research. *J Mem Lang*, 46: 441–517.
- Yonelinas AP, Kroll NE, Dobbins I, Lazzara M, Knight RT (1998). Recollection and familiarity deficits in amnesia: convergence of remember-know, process dissociation, and receiver operating characteristic data. *Neuropsychology*, 12: 323–339.
- Yoo SS, Gujar N, Hu P, Jolesz FA, Walker MP (2007a). The human emotional brain without sleep –a prefrontal amygdala disconnect. *Curr Biol*, 17: R877–R878.
- Yoo SS, Hu PT, Gujar N, Jolesz FA, Walker MP (2007b). A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nat Neurosci*, 10: 385–392.
- Young AW, Ellis AW, Flude BM (1988). Accessing stored information about familiar people. *Psychol Res*, 50: 111–115.

Young AW, McWeeny KH, Ellis AW, Hay DC (1986). Naming and categorizing faces and written names. *Q J Exp Psychol*, 38A: 297–318.

Zerouali Y, Jemel B, Godbout R (2010). The effects of early and late night partial sleep deprivation on automatic and selective attention: An ERP study. *Brain Res*, 1308: 87–99.

Zhen Z, Fang H, Liu J (2013). The hierarchical brain network for face recognition. *PLoS One*, 8: e59886.

CUESTIONARIO DE SUEÑO

INSTRUCCIONES

Las preguntas que va a responder están relacionadas con su forma habitual de dormir. Contéstelas teniendo en cuenta lo ocurrido durante la mayoría de los días y noches de los últimos meses. Tache con una x la respuesta con la que se sienta identificado/a. Por favor, sea sincero/a y no deje ninguna pregunta sin contestar. Muchas gracias.

1. ¿A qué hora se suele acostar por las noches? HORA _____
2. ¿Cuánto tiempo aproximadamente tarda en dormirse cada noche? TIEMPO _____
3. ¿A qué hora se suele despertar por las mañanas? HORA _____
(No lo confunda con la hora a la que se levanta de la cama)
4. ¿Cuántas horas cree que duerme cada noche? HORAS _____
5. ¿Se acuesta y se levanta aproximadamente a la misma hora todos los días?
Normalmente ☐ Algunas veces ☐ Rara vez ☐ Nunca ☐
6. ¿Se despierta sin desearlo varias veces durante la noche?
Normalmente ☐ Algunas veces ☐ Rara vez ☐ Nunca ☐
¿Cuántas veces aproximadamente? _____
¿Por qué se despierta? _____
7. ¿Cuánto tiempo cree que debe dormir cada noche para encontrarse bien?
TIEMPO _____
8. Si puede, los fines de semana o en vacaciones ¿cuánto tiempo duerme?
Igual que siempre ☐ 1 hora más ☐ 2 horas más ☐ 3 horas más ☐ 4 horas más o incluso más ☐
9. ¿Se pone nervioso/a cuando llega la hora de acostarse, por miedo a no poder conciliar el sueño?
Normalmente ☐ Algunas veces ☐ Rara vez ☐ Nunca ☐
10. ¿Se despierta sin desearlo muy temprano, no pudiendo volver a conciliar el sueño aunque quiera?
Normalmente ☐ Algunas veces ☐ Rara vez ☐ Nunca ☐
11. Cuando usted se despierta por la noche, ¿le cuesta volver a quedarse dormido?
Normalmente ☐ Algunas veces ☐ Rara vez ☐ Nunca ☐
Tiempo que pasa despierto hasta que vuelve a dormirse _____

12. ¿Toma pastillas para dormir?

Normalmente ☐ Algunas veces ☐ Rara vez ☐ Nunca ☐

¿Cuáles? _____

¿Cuánto tiempo lleva tomándolas? _____

13. ¿Toma bebidas alcohólicas para poder quedarse dormido/a?

Normalmente ☐ Algunas veces ☐ Rara vez ☐ Nunca ☐

14. ¿Toma café, té o bebidas con cafeína durante el día?

Normalmente ☐ Algunas veces ☐ Rara vez ☐ Nunca ☐

¿Cuántas tazas/vasos al día? _____

15. ¿Fuma?

Normalmente ☐ Algunas veces ☐ Rara vez ☐ Nunca ☐

¿Cuántos cigarrillos consume al día aproximadamente? _____

16. ¿Duerme la siesta?

Normalmente ☐ Algunas veces ☐ Rara vez ☐ Nunca ☐

¿Cuánto suele durar? _____

¿Tiene sueños durante la siesta? Sí ☐ No ☐

17. ¿Recuerda sus sueños?

Normalmente ☐ Algunas veces ☐ Rara vez ☐ Nunca ☐

18. ¿Has notado algún tipo de comportamiento anómalo durante el sueño (sonambulismo, hablar por las noches, sensación de ahogo o dificultad al respirar, dolores, calambres, alucinaciones previas al sueño, parálisis muscular al despertar, etc.)? ¿Cuáles?

Normalmente ☐ Algunas veces ☐ Rara vez ☐ Nunca ☐

19. ¿Tiene mucha dificultad para despertarse por las mañanas?

Normalmente ☐ Algunas veces ☐ Rara vez ☐ Nunca ☐

20. ¿Tiene sueño a cualquier hora del día?

Normalmente ☐ Algunas veces ☐ Rara vez ☐ Nunca ☐

¿El tener mucho sueño durante el día interfiere con su capacidad para realizar su trabajo?

Normalmente ☐ Algunas veces ☐ Rara vez ☐ Nunca ☐

21. ¿Cómo cree usted que es la calidad de su sueño?

Muy mala

Excelente

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DIARIO DE SUEÑO

NOMBRE EDAD
FECHA DE INICIO FECHA DE TERMINACIÓN DEL DIARIO DE SUEÑO

1ª SEMANA

FECHA	HORA DE ACOSTARSE POR LA NOCHE	TIEMPO QUE TARDA EN DORMIRSE	# DE DESPERTARES NOCTURNOS	CAUSA/S DE LOS DESPERTARES	TIEMPO QUE PERMANECE DESPIERTO	HORA DE LEVANTARSE	# DE SIESTAS DIURNAS, DURACIÓN	¿RECUERDA SUS SUEÑOS?	¿HA TOMADO HOY BEBIDAS EXCITANTES, ALCOHOL?

2ª SEMANA

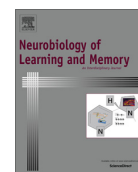
INSTRUCCIONES

- Rellene este diario todas las mañanas aproximadamente 30 minutos después de levantarse de la cama. No debe faltar ningún día a esta tarea.
- Rellene cada recuadro con datos aproximados. El único objetivo de esta prueba es conocer cómo duerme usted cada noche.
- En el recuadro "Causa de los despertares" debería indicar brevemente lo que le ha provocado el despertar. Ej: tos, ronquidos de su pareja, ganas de orinar, pesadillas, dolor, frío, calor, etc.



Contents lists available at ScienceDirect

Neurobiology of Learning and Memory

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ynlme

Semantic congruence reverses effects of sleep restriction on associative encoding



Esther Alberca-Reina, Jose L. Cantero, Mercedes Atienza*

Laboratory of Functional Neuroscience, Spanish Network of Excellence for Research on Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Pablo de Olavide University, Seville, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 October 2013

Revised 14 January 2014

Accepted 19 January 2014

Available online 24 January 2014

Keywords:

Sleep restriction

Associative memory

Memory encoding

Memory consolidation

Semantic congruence

ABSTRACT

Encoding and memory consolidation are influenced by factors such as sleep and congruency of newly learned information with prior knowledge (i.e., *schema*). However, only a few studies have examined the contribution of sleep to enhancement of schema-dependent memory. Based on previous studies showing that total sleep deprivation specifically impairs hippocampal encoding, and that coherent schemas reduce the hippocampal consolidation period after learning, we predict that sleep loss in the pre-training night will mainly affect schema-unrelated information whereas sleep restriction in the post-training night will have similar effects on schema-related and unrelated information. Here, we tested this hypothesis by presenting participants with face–face associations that could be semantically related or unrelated under different sleep conditions: normal sleep before and after training, and acute sleep restriction either before or after training. Memory was tested one day after training, just after introducing an interference task, and two days later, without any interference. Significant results were evident on the second retesting session. In particular, sleep restriction before training enhanced memory for semantically congruent events in detriment of memory for unrelated events, supporting the specific role of sleep in hippocampal memory encoding. Unexpectedly, sleep restriction after training enhanced memory for both related and unrelated events. Although this finding may suggest a poorer encoding during the interference task, this hypothesis should be specifically tested in future experiments. All together, the present results support a framework in which encoding processes seem to be more vulnerable to sleep loss than consolidation processes.

© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Accumulated evidence suggests that natural sleep is critical for successful formation, storage and recovery of new memories (Cirulli & Tononi, 2008; Walker & Stickgold, 2006). Consequently, all these processes may be negatively affected by sleep loss, a common condition associated with modern lifestyle, aging, and prevalent neuropsychiatric disorders. Regarding the particular case of hippocampus-dependent episodic memories, results indicate that total sleep deprivation before training impairs encoding, retention and retrieval of new memories (Drummond et al., 2000; Harrison & Horne, 2000a; Yoo, Hu, Gujar, Jolesz, & Walker, 2007); whereas total sleep deprivation (or chronic sleep restriction) after training impairs consolidation of true memories (for a review see Marshall & Born, 2007; Prince & Abel, 2013), makes them more vulnerable to interference (Alger, Lau, & Fishbein, 2012), and hinders

processes of monitoring and decision making (Durmer & Dinges, 2005; Harrison & Horne, 2000b) which may account for enhanced retrieval of false memories that are semantically associated with the encoded event (Diekelmann, Landolt, Lahl, Born, & Wagner, 2008).

However, evidence does not directly support that sleep plays a specific role in all memory stages. In fact, consolidation and neural activity underlying re-activation and strengthening of distributed cortico-cortical connections may also occur during wakefulness (Axmacher, Haupt, Fernández, Elger, & Fell, 2008; Jadhav, Kemere, German, & Frank, 2012). Alternatively, it has been proposed that the specific memory function of sleep could be more related to acquisition processes (Axmacher, Draguhn, Elger, & Fell, 2009). This assumption mainly relies on the synaptic homeostasis hypothesis of sleep (Tononi & Cirelli, 2006). This hypothesis suggests that sleep-dependent synaptic homeostasis may increase signal-to-noise ratios in relevant brain circuits and, hence, serve an important function in memory consolidation; but it further contemplates that the synaptic downscaling may be necessary to encode new information the next day. Accordingly, both total sleep

* Corresponding author. Address: Laboratory of Functional Neuroscience, Pablo de Olavide University, Carretera de Utrera, Km 1, 41013 Seville, Spain.

E-mail address: matirui@upo.es (M. Atienza).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2014.01.012>

1074-7427/© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

deprivation and the selective disruption of slow-wave activity in the pre-training night reduced hippocampal activation during encoding and hindered memory retrieval tested a few days later (Van der Werf et al., 2009; Yoo et al., 2007). Given that a few hours of sleep loss can limit the ability of synapses to increase their strength as a result of experience-dependent plasticity (Cirelli, 2013), we hypothesize that memory formation should also be impaired following acute sleep restriction on a single night.

There is evidence indicating that the influence of sleep on memory encoding may depend on the extent to which the hippocampus is required (e.g., Van der Werf et al., 2009), whereas a vast amount of literature supports the role of sleep in the consolidation of both hippocampal-dependent and hippocampal-independent memories (for recent reviews see Diekelmann & Born, 2010; Rasch & Born, 2013; Stickgold & Walker, 2013). Collectively, prior studies suggest that the magnitude of memory impairment resulting from acute sleep restriction on a single night either before or after training may depend on the level of engagement of the hippocampus during encoding.

The present study is aimed at testing this assumption. For this purpose, one group of subjects was allowed to sleep normally in the night before and after training (control group), whereas two other groups underwent acute sleep restriction either in the pre-training or post-training night. All participants were required to encode and retain coupled faces of famous people. These faces could share, or not, the same profession, which allowed us to test retrieval for semantically congruent and incongruent faces. The reason behind this design is the suggestion that the presence of coherent preexisting knowledge (or *schemas*) facilitates memory encoding and rapid consolidation in the neocortex (Brod, Werkle-Bergner, & Shing, 2013; van Kesteren, Ruiter, Fernández, & Henson, 2012). In our particular case, the prediction is that semantic congruence will facilitate memory formation in the neocortex because only in this condition can the activated associative networks related to the two faces be interconnected through one common schema, the profession. Consequently, if the negative impact of acute sleep restriction on initial memory formation specifically affects the hippocampus (Drummond et al., 2000; Harrison & Horne, 2000a; van der Werf et al., 2009; Yoo et al., 2007), and the benefit of semantic congruence on encoding is mainly mediated by the neocortex (Atienza, Crespo-García, & Cantero, 2011; Crespo-García, Cantero, & Atienza, 2012), memories for semantically incongruent faces should be more negatively affected by sleep restriction in the night before training than memories for semantically congruent faces. However, the same sleep reduction applied in the night after training is expected to have a similar effect on both kinds of memories.

2. Materials and methods

2.1. Participants

Sixty young university students [age 22 ± 2.7 (mean \pm SD), range 18–27 yr, 31 females] participated in the study. They were native Spanish speakers, and had normal or corrected-to-normal vision, apparent good health as revealed by personal interview and questionnaires, and regular sleeping habits confirmed by a structured interview and sleep-diaries over a period of one week prior to participation in the experiment (no group differences were found in the mean sleep-time reported in the sleep-diaries, $P > 0.7$). Participants were instructed to abstain from drugs, alcohol, and caffeine for the week before the first experimental session until the end of the experiment. This experiment received Institutional approval by the Ethical Committee for Human Research at the University Pablo de Olavide. Written informed consent was obtained

from each participant after a detailed explanation of the experimental protocol.

2.2. Stimuli

Visual stimuli consisted of 96 oval faces in gray-scale, obtained from pictures of Spanish celebrities whose professions were actor, singer, or TV host/newsreader. An equal number of faces was selected for each one of these professional categories and counterbalanced as a function of their popularity and familiarity after performing two pilot studies (see SM1 in Supplementary material). Faces were presented in different experimental conditions, matched in gender, age and emotional expression (either neutral or positive). Face pairs were presented in the center of a 17-in., flat panel computer screen on black background.

2.3. Experimental paradigm

All participants underwent one initial training session and two additional sessions of memory testing one and two days after training respectively. Our main interest was evaluating the effect of sleep restriction on encoding and consolidation of memory for face–face associations under different conditions of semantic congruence. Representative trials of the encoding and retrieval tasks are illustrated in Fig. 1.

In the evening of day 1 (5:00 PM), prior to the study phase, subjects performed two tasks to familiarize themselves with the names and professions of the different faces (see SM2 in Supplementary material). The study phase started an hour and a half later (6:30 PM). During this phase, participants performed a semantic/perceptual-matching task, and were informed that memory for face–face associations would be tested in the two following days. This information is important because sleep selectively enhances consolidation of memories that are relevant for future behavior (Wilhelm et al., 2011). In this task, two faces corresponding to two celebrities of the same gender that could share (semantically congruent faces) or not the same profession (semantically incongruent faces) were presented for 2 s. After an interval of 5 s in which subjects were trained to retain faces and their professions, one face and one profession were presented in the center of the screen. The position of the face and profession, on the left or right side, corresponded to the study face in that particular position. Participants were instructed to give 4 possible responses depending on whether or not the face and profession matched one or both of the two studied faces. As each trial was repeated four times in different blocks, the response was different each time. Face pairs were presented in 8 blocks (48 face pairs per block) separated by short intervals of 2 min and by a longer break of 10 min in the middle of the task.

Previous evidence has shown that introducing a retroactive interference task just before memory testing was a successful strategy to reveal the positive effect of sleep on consolidation of associative memory (Ellenbogen, Hulbert, Stickgold, Dinges, & Thompson-Schill, 2006). In the morning of day 2 (9:00 AM), our subjects performed a retroactive interference task before testing associative memory. In this interference task, faces presented in the semantic/perceptual-matching task were coupled in different ways, maintaining the congruence condition associated to each face.

After an hour of resting (11:30 AM), associative memory for original face pairs was evaluated. This time, all face–face associations were presented as in the original training task but intermixed with the same number of face pairs coupled in a different way (controlling that rearranging maintained the congruence condition associated with each face but never matched face–face associations in the retroactive interference task). Participants were asked to say

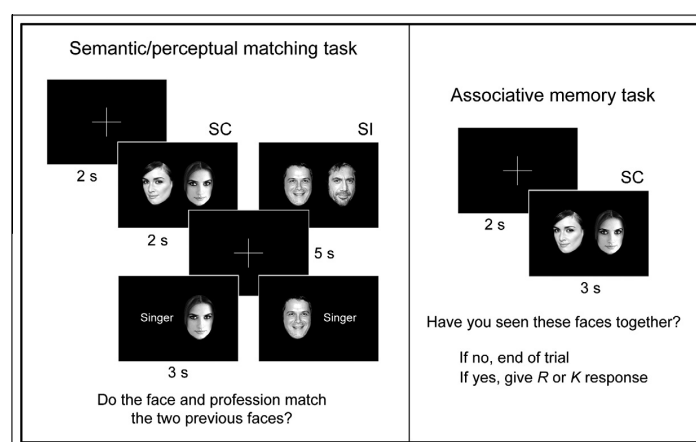


Fig. 1. Representative trials during encoding and retrieval. Examples of trials corresponding to the encoding and retrieval of face–face associations are shown on the top and bottom panels, respectively. Examples for semantically congruent and incongruent faces (with equal or different profession) are included. Associative memory was tested with the Remember–Know procedure. SC = semantic congruence; SI = semantic incongruence; R = remember; K = know.

whether the two faces had been studied together in the semantic/perceptual-matching task. If the response was affirmative, two additional responses were possible: know and remember. Subjects were instructed to use the know option when nothing could be recollected from the training task, but the subject was nonetheless confident that the face had previously been studied in that particular training task. They were asked to give the remember response when they recognized that the face–face association had been studied in the training task, and were aware of specific details associated with the study episode. This procedure allowed us to compute estimates of recollection- and familiarity-based processes (Yonelinas, Kroll, Dobbins, Lazzara, & Knight, 1998). We expect recollection-based recognition memory to be more affected by sleep restriction because the underlying neural processes are also more dependent on the hippocampus than familiarity processes (for a review see Diana, Yonelinas, & Ranganath, 2007). Memory was re-tested in the morning of day 3 (11:30 AM), under the same conditions as on day 2 but without introducing any interference task.

The software Presentation® (Neurobehavioral Systems, Inc., Albany, CA, USA) was used to control stimulus presentation and behavioral response acquisition. All trials started with one white fixation cross in the center of screen for 2 s. The same fixation cross was also present during the retention interval during encoding of the two memory tasks. When subjects had only two options of response they were instructed to press either the left or right button in the response box (Cedrus®, model RB-530, Cedrus Corporation, San Pedro, CA, USA) with the left or right index finger, respectively. If subjects had four options of response, one additional button in the same horizontal axis was activated. This button was pressed when the face and profession matched the two studied faces. If none of them matched, subjects were instructed to refrain from pressing any button. Response buttons were counterbalanced across subjects as well as faces in the congruent and incongruent conditions.

2.4. Study protocol

In the present study, one group of subjects was allowed to sleep normally in the night before and after training (control group; from 24:00 h to 08:00 h AM), whereas two other groups underwent acute sleep restriction (i.e., they were allowed to sleep from 04:00 h to 08:00 h AM) either in the pre-training (SR_{pre-T}) or the

post-training night (SR_{post-T}), respectively. Fig. 2 shows a schematic illustration of the experimental protocol followed in this study.

During sleep deprivation sessions, participants were allowed to read and watch videos while a technician observed them to prevent them from sleeping. All participants slept in the laboratory the night before and after training, whereas they slept at home the night before the second memory test. Subjects were not allowed to take naps during the week before training or in the two days following training.

2.5. Behavioral indices of attention during the training and interference tasks

Evidence suggests that sleep deprivation impairs alertness (e.g., Thomas et al., 2000) as well as sustained, automatic and selective attention (Chee, Tan, Parimal, & Zagorodnov, 2010; Zerouali, Jemel, & Godbout, 2010). To assess to what extent the level of alertness/attention was impaired while subjects were performing the training and interference tasks, we recorded correct responses (hits, correct rejections and correct omissions), errors (false alarms, false rejections and false omissions), and lapses of attention including false omissions in two or more consecutive trials together with anticipations (reaction times shorter than 300 ms) and long delays (reaction times longer than 4000 ms). Reaction times (RTs) and intra-variability of RTs to correct responses were evaluated by calculating the intra-individual coefficient of variation (iCV; ratio of the intra-individual standard deviation by the individual mean).

2.6. Behavioral indices of memory

To evaluate the effect of acute sleep restriction on memory retrieval we measured RTs to correctly recognized stimuli and computed different indices of accuracy as well. Memory recognition was assessed with the d' index derived from signal detection theory by subtracting the Z-score for the false-alarm rate from the Z-score for the hit rate (Snodgrass & Corwin, 1988). Estimates of recollection and familiarity processes were derived from the dual-process signal-detection model (Yonelinas et al., 1998). This model assumes that some items are exclusively recollected, others are exclusively familiar, but a group of them can be both recollected and familiar. To avoid overlooking the latter group, recollection (Rec) was estimated by subtracting the proportion of false

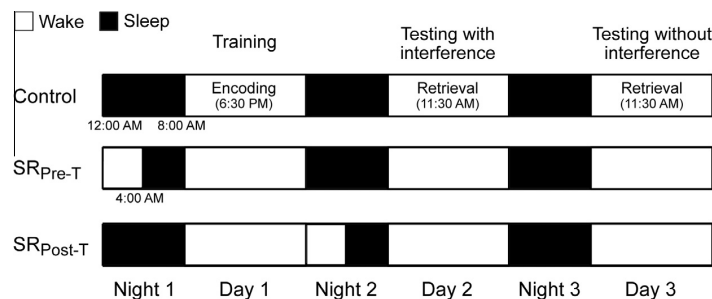


Fig. 2. Experimental protocol. Subjects either slept normally in the night before and after training (control group) or were deprived of sleep within the first four hours of the pre-training night (SR_{Pre-T} group) or post-training night (SR_{Post-T} group). Participants were trained in the associative memory task in the evening of day 1. Associative memory was tested twice, firstly on the morning of day 2, after subjects performed a retroactive interference task, and finally on the morning of day 3, after they slept the night before at home.

alarms (remember judgments given to new face–face associations; *Rnew*) from the proportion of hits (remember judgments given to old face–face associations; *Rold*) and then dividing by the proportion of times a participant could have responded ‘remember’ correctly ($1 - Rnew$). The familiarity index (*Fd'*) is derived from the tendencies to give a ‘know’ response correctly to studied face–face associations and incorrectly to non-studied associations. These two probabilities (*Fold* and *Fnew*) are used to calculate *Fd'* using *d'* tables. *Fold* and *Fnew* are based on the fact that a ‘know’ response can be given only when a face–face association is familiar but cannot be recollected. Therefore, the probability of responding ‘know’ to an old (*Kold*) or new face–face association (*Knew*) matches the probability that it is familiar and is not given a ‘remember’ response. The equations would be $Kold = Fold / (1 - Rold)$; and $Knew = Fnew / (1 - Rnew)$. Consequently, *Fold* can be defined as $Kold / (1 - Rold)$; and *Fnew* as $Knew / (1 - Rnew)$.

2.7. Statistical analysis

Firstly, we evaluated the effect of sleep restriction on the level of alertness and sustained attention by analyzing different indices of accuracy (hits, false alarms, misses, omissions and lapses of attention) and RTs (RTs to hits and *iCV*) obtained while subjects were performing the training and interference tasks. For this, we computed mixed analyses of variance (ANOVAs) with semantic congruence (congruence vs. incongruence) as the within-subjects factor, and sleep restriction (controls, SR_{Pre-T} and SR_{Post-T}) as the between-subjects factor.

Next, we assessed the effect of sleep restriction on RTs and on different indices of accuracy obtained during the memory tests performed in session 1 and session 2, separately, by computing mixed ANOVAs with semantic congruence (congruence vs. incongruence) as the within-subjects factor, and sleep restriction (either controls vs. SR_{Pre-T} or controls vs. SR_{Post-T}) as the between-subjects factor. In this particular case, the three groups were not included in the same ANOVA because differences in the amount of sleep were not equivalent across groups. In fact, the total sleep time was different either in the night before or after training when comparing controls with any of the two sleep-deprived groups, whereas it was different in the two nights when comparing the two sleep-deprived groups.

3. Results

3.1. Effects of sleep restriction on different indices of alertness and sustained attention

Levels of alertness and sustained attention during the training session were scarcely affected by sleep loss, as revealed by results

obtained with different indices. The number of lapses of attention was extremely small in all cases, and although on the average, controls were about 160 ms faster than the other two groups, these differences were not significant. Likewise, the *iCV* did not vary across groups (*iCV* = 0.27). The mixed ANOVA yielded a two-way interaction between congruence and sleep restriction for RTs ($F_{(2,57)} = 3.9$; $P < 0.04$). This result was due to faster responses of controls (about 200 ms faster) to congruent faces as compared with the SR_{Pre-T} group ($P < 0.05$). Similar results were obtained during the interference task, but no interaction effect was observed for this particular case. Sleep restriction did not affect other indices of performance obtained during associative encoding, neither for the original nor for the interference task.

3.2. Effects of sleep restriction applied in the pre-training night

The ANOVAs computed on the control and SR_{Pre-T} groups showed a significant effect of semantic congruence for the recognition and recollection indices of accuracy (but not for familiarity), not only on the first memory testing session after interference (d' : $F_{(1,38)} = 15.6$; $P < 0.001$; *Rec*: $F_{(1,38)} = 31.4$; $P < 10^{-5}$), but also on the second session without prior interference (d' : $F_{(1,38)} = 22.4$; $P < 10^{-4}$; *Rec*: $F_{(1,38)} = 22.5$; $P < 10^{-4}$). However, this positive influence of semantic congruence on memory recognition was not equally evident in the two groups during session 2, as indicated by the congruence \times sleep restriction interaction (d' : $F_{(1,38)} = 5.2$; $P < 0.03$). In particular, two days after training the control group showed similar memory for semantically congruent and incongruent faces ($P > 0.1$), whereas the SR_{Pre-T} group showed enhanced memory for semantically congruent faces in detriment of semantically incongruent faces ($P < 10^{-4}$). Fig. 3 shows results of the different memory indices for these two groups on the two memory sessions. Although the interaction effect was not significant for indices of recollection and familiarity, note that in the second memory session the SR_{Pre-T} group showed a slight enhancement of familiarity-based recognition for semantically congruent faces and a slight decrease of recollection-based recognition for semantically incongruent faces as compared with the control group.

The benefit of semantic congruence was also evident in the RTs, as revealed by the mixed ANOVA in both sessions (session 1: $F_{(1,38)} = 23.9$; $P < 10^{-4}$; session 2: $F_{(1,38)} = 7.6$; $P < 0.009$). As seen in Table 1, this effect was mainly evident in the control group in session 1 and in the SR_{Pre-T} group in session 2, but the interaction effect did not reach statistical significance.

3.3. Effects of sleep restriction applied in the post-training night

As illustrated in Fig. 4, the benefit of semantic congruence was also evident for the recognition and recollection estimates in the

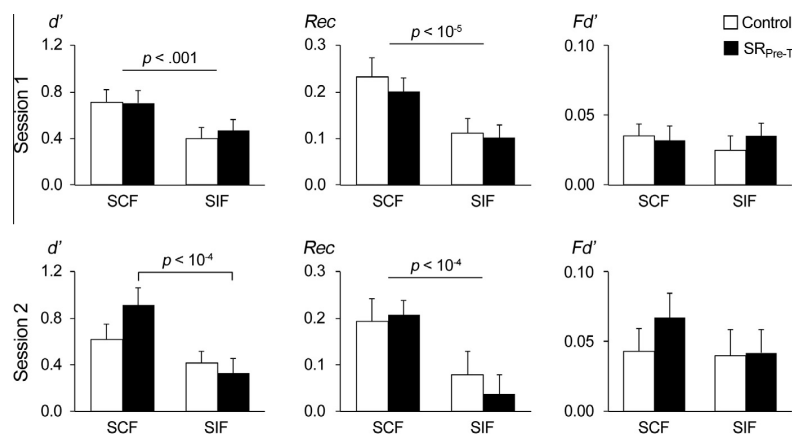


Fig. 3. Effect of sleep restriction on different indices of memory accuracy. Mean and standard error of the mean for indices of recognition accuracy (d'), recollection (Rec) and familiarity (Fd') obtained for semantically congruent and incongruent trials in session 1 and 2 of memory testing from controls and subjects sleep deprived in the pre-training night (SR_{Pre-T}).

Table 1
RTs (mean \pm SD) during successful retrieval of face-face associations in different groups for the two conditions of semantic congruence in the two memory sessions.

	Control	SR _{Pre-T}	SR _{Post-T}
<i>Session 1</i>			
SC	1515.7 \pm 222.7	1623.7 \pm 295.6	1608.2 \pm 228.2
SI	1622.6 \pm 256.3	1673.9 \pm 260.3	1683.8 \pm 269.5
<i>Session 2</i>			
SC	1412.2 \pm 256.0	1440.7 \pm 269.9	1547.0 \pm 279.6
SI	1455.6 \pm 250.8	1559.8 \pm 277.8	1623.9 \pm 268.6

SC = semantic congruence; SI = semantic incongruence.

first (d' : $F_{(1,38)} = 16.5$; $P < 0.001$; Rec : $F_{(1,38)} = 26.2$; $P < 10^{-5}$) and second memory session (d' : $F_{(1,38)} = 6.7$; $P < 0.02$; Rec : $F_{(1,38)} = 15.5$; $P < 0.001$). Contrary to what might be expected, the SR_{Pre-T} group showed enhanced recognition memory during session 2 when compared to the control group (improvement of 60%), but these differences only showed a trend for significance ($P < 0.07$). Even though the two groups showed different congruence effects on memory recognition on both sessions (Fig. 4), no interaction effect was yielded by the mixed ANOVA in any case.

As seen in Table 1, responses were again faster to semantically congruent than to semantically incongruent faces in both sessions (session 1: $F_{(1,38)} = 33.6$; $P < 10^{-6}$; session 2: $F_{(1,38)} = 8.1$; $P < 0.007$). Like for accuracy, the SR_{Post-T} group showed longer RTs than the control group, with differences approaching statistical significance ($P < 0.07$). However, the benefit of congruence was not affected by sleep restriction as revealed by the lack of interaction effect.

4. Discussion

The main goal of the present study was to evaluate whether semantic congruence could modulate the negative impact of acute sleep restriction on memory encoding and memory consolidation. We found that sleep restriction before training enhanced memory for semantically congruent faces in detriment of memories acquired under semantically incongruent conditions, whereas identical sleep restriction applied on the night after training enhanced memory for both semantically congruent and incongruent associations. As discussed below, these results support a framework in which encoding processes seem to be more vulnerable to sleep loss than consolidation processes, contributing to the notion that sleep

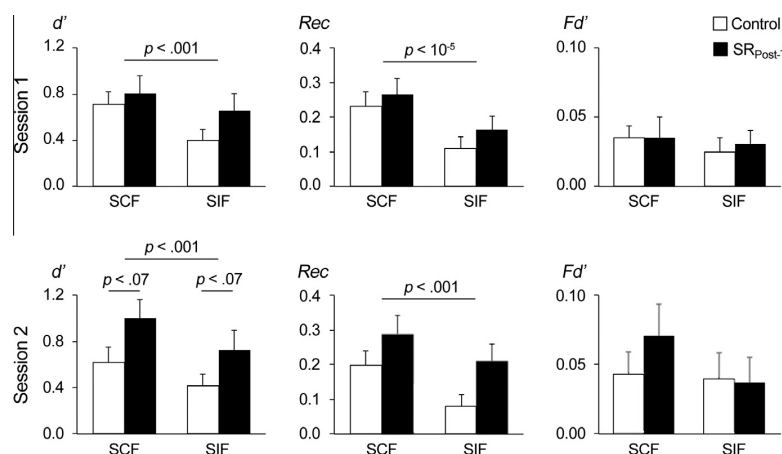


Fig. 4. Effect of sleep restriction on different indices of memory accuracy. Mean and standard error of the mean for indices of recognition accuracy (d'), recollection (Rec) and familiarity (Fd') obtained for semantically congruent and incongruent trials in session 1 and 2 of memory testing from controls and subjects sleep deprived in the post-training night (SR_{Post-T}).

plays a more specific role on initial memory acquisition than on memory consolidation (Axmacher et al., 2009).

4.1. Sleep restriction before training has opposite effects on memory recognition for related and unrelated faces

Subjects undergoing sleep restriction the night before training showed enhanced recognition for related faces and decreased recognition for unrelated faces. The former was mainly due to a slight increase of familiarity-based recognition and the latter to a slight decrease of recollection-based recognition. This result is in agreement with other previously published work in which a full day of wakefulness was negative for stabilization of unrelated words but had no effect on retention of related words (Payne et al., 2012). Different levels of hippocampal engagement required for encoding of congruent and incongruent faces might account for this particular result. The framework that relates coherent preexisting knowledge or schemas to memory formation provides a satisfactory explanation of why the hippocampus is less involved in encoding and consolidation of semantically congruent faces (for a review see Brod et al., 2013; van Kesteren et al., 2012). This framework holds that neocortical regions, specially the medial prefrontal cortex (mPFC), take over linking functions from the hippocampus when newly acquired information is compatible with previously acquired knowledge (Tse et al., 2011; van Kesteren, Fernández, Norris, & Hermans, 2010; van Kesteren et al., 2013). This means that the role of hippocampus in memory formation may depend on our previous experience, the hippocampus being less necessary as more prior schemas match the to-be-encoded information. In line with this hypothesis, the lack of prior schemas was found to strengthen functional connectivity between the hippocampus and mPFC during encoding of unrelated information; whereas in the presence of such schemas this interaction was debilitated at the same time that activation in the mPFC increased and in the hippocampus decreased (van Kesteren et al., 2010). Therefore, if incoming information can be related via a schema, the mPFC might be the main cortical node responsible for memory formation by strengthening patterns of cortico-cortical functional connections and by inhibiting the hippocampus; however, if new information does not match any schema, like in the case of semantically incongruent faces, encoding and subsequent consolidation will mainly depend on the hippocampus and related structures in the medial temporal lobe (van Kesteren et al., 2012).

In our semantically congruent condition, neocortical representations activated by the two faces are interconnected through a common schema (i.e., profession). In this case, the mPFC and other regions in the posterior parietal lobe are expected to facilitate encoding processes (Crespo-Garcia, Cantero, et al., 2010; Atienza, Crespo-Garcia, et al., 2011; Crespo-Garcia et al., 2012; Staresina, Gray, & Davachi, 2009). This hypothesis is supported by evidence showing that both the prefrontal and posterior parietal cortex were more responsive to cognitive demands during a verbal memory encoding task after a night of sleep deprivation than after a night of normal sleep (Drummond et al., 2000). On the contrary, the temporal lobe was not activated after sleep deprivation. Therefore, under congruent conditions, activation of the mPFC not only is expected to accelerate neocortical learning, but also to inhibit the hippocampus through reciprocal interactions (Colgin, 2011). However, in the incongruent condition, the mPFC would be less activated, the medial temporal lobe less inhibited, and then, the interaction between neocortex and hippocampus would be mainly responsible for establishing face–face associations. This hypothesis is also supported by results from a recent fMRI study in which encoding-related activity in mPFC increased linearly with increasing level of subjective congruency, whereas the hippocampus and

related regions in the medial temporal lobe showed the opposite pattern (van Kesteren et al., 2013).

4.2. Sleep restriction before and after training has opposite effects on memory retrieval of unrelated faces

Another pertinent question is why acute sleep restriction before and after training showed opposite effects on memory retrieval on the second retesting session. Evidence has shown that sleep deprivation impairs hippocampal but not neocortical encoding (Drummond et al., 2000; Yoo et al., 2007), which is consistent with the selective effect of sleep restriction on semantically incongruent faces. If this reasoning is extended to encoding processes during the interference task, results obtained by the two sleep deprivation groups are coherent. Thus, in the SR_{Pre-T} group, the target unrelated faces were encoded after acute sleep restriction and the interfering unrelated faces after normal sleep, whereas the reverse situation occurred in the SR_{Post-T} group. The memory enhancement shown by the latter group as compared with control subjects suggests that the weaker initial memory trace created after sleep restriction was strongly interfered with in the SR_{Pre-T} group, whereas the relatively stronger initial memory trace created after normal sleep was subjected to weaker interference in the SR_{Post-T} group.

In line with this reasoning, it has been suggested that the benefit of sleep for memory consolidation depends on the strength of the memory trace for associations. For instance, Drosopoulos, Schulze, Fischer, and Born (2007) found no benefit of sleep for strong associations but a clear sleep-induced memory enhancement for weak associations that resulted from both retroactive interference and poor encoding. Although this argument is also coherent with the better memory recognition shown by the SR_{Pre-T} group in response to related faces, it cannot explain the better recognition memory shown by the SR_{Post-T} group regardless of whether faces were encoded under semantically congruent or incongruent conditions.

The hypothesis that enhanced memory in the SR_{Post-T} group resulted from a poor encoding of face–face associations in the interference task is plausible, but needs to be tested in future studies by introducing the appropriate manipulation of the interference factor. Nevertheless, the present results suggest that both encoding and consolidation of semantically related events are resilient to sleep loss and to any kind of interference information, whereas encoding and stabilization of semantically unrelated events are quite vulnerable to sleep loss and to interference.

4.3. Homeostatic changes associated to sleep restriction could be responsible for subsequent encoding and consolidation memory effects

Evidence suggests that the slow-wave activity characteristic of slow-wave sleep is crucial for memory encoding. Thus, the increase of slow-wave activity by applying transcranial slow oscillation stimulation in an afternoon nap improved subsequent declarative memory (Antonenko, Diekelmann, Olsen, Born, & Mölle, 2013), whereas the induced reduction of this activity during a nocturnal sleep period showed the opposite effect (van der Werf et al., 2009). Interestingly, procedural memory was unaffected by the above experimental manipulations. In the present study, we did not specifically manipulate slow-wave activity, but instead prolonged wakefulness and reduced the total-sleep time. Based on previous studies of sleep deprivation, slow-wave and spindle-frequency activities are expected to show a dissimilar homeostatic regulation (Knoblauch, Kräuchi, Renz, Wirz-Justice, & Cajochen, 2002). In particular, this study found that sleep deprivation enhanced slow-wave activity, decreased fast spindle activity and altered the mutual temporal relationship between the two

events, which have been shown to play a crucial role not only in memory consolidation (e.g., Bergmann, Mölle, Diedrichs, Born, & Siebner, 2012; Clemens, Fabo, & Halasz, 2005; Cox, Hofman, & Talamini, 2012; Feld et al., 2013; Gais, Mölle, Helms, & Born, 2002; Huber, Ghilardi, Massimini, & Tononi, 2004; Mölle, Bergmann, Marshall, & Born, 2011; Mölle, Eschenko, Gais, Sara, & Born, 2009; Mölle, Marshall, Gais, & Born, 2002, 2004), but also in integrating new memories with existing memories in general (Tamminen, Payne, Stickgold, Wamsley, & Gaskell, 2010), and with semantic memory in particular (Tamminen, Lambon-Ralph, & Lewis, 2013). Consequently, future research should continue to examine whether the present effects of sleep restriction in memory encoding and memory consolidation are specifically related to homeostatic regulation of the balance between these two electrophysiological events.

4.4. Potential effects of attention on memory dysfunction as a result of sleep loss

The main disadvantage of using a sleep-deprivation approach is the difficulty of disentangling whether memory dysfunction is attributable to attention or encoding processes. Different lines of reasoning make the possibility of memory changes in the current study unlikely to be due to a loss of sustained attention under conditions of sleep restriction. Firstly, there is evidence that pernicious effects of sleep deprivation on attention are markedly reduced when sleep is restricted to a few hours, as in our study (Doran, Van Dongen, & Dinges, 2001; Zerouali et al., 2010). Secondly, the amount of lapses of attention during training was extremely low in all groups, the coefficient of variation of RTs (iCV) was highly similar across groups, and even though controls were faster than subjects in the SR_{Pre-T} group, this difference was only significant for semantically congruent faces, whereas differences in memory were more evident for incongruent faces. Finally, other indices of performance recorded during training (e.g., hit and false-alarm rates), though clearly favored by processing of congruent faces, were not affected by sleep restriction. All together, these results make the level of sustained attention unlikely to be the only factor leading to differences in memory recognition. Instead, we believe that differences in encoding processes were the crucial factor.

5. Conclusions

The current study has shown that the impact of sleep loss in associative memory depends on whether information is related through a prior coherent schema. In agreement with the notion that sleep plays a specific role in hippocampal memory encoding, acute sleep restriction applied in the night before training only impaired encoding of information that could not be integrated with prior conceptual knowledge, because these memories likely required a higher level of engagement of the hippocampus. Interestingly, while one would have expected a decay of memory traces for associations encoded under both congruent and incongruent conditions after sleep restriction in the post-training night, the opposite result was observed. Although these findings should be interpreted with caution until further supporting evidence becomes available, it has been tentatively interpreted as being due to a poor encoding of face-face associations in the interference task. In summary, this study suggests that sleep conditions in which encoding processes take place might readjust sleep-neural mechanisms involved in memory consolidation, which might interfere with work performance and cognitive functioning in daily life.

Acknowledgments

This work was supported by research grants from the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (PSI2011-24922; SAF2011-25463), the Regional Ministry of Innovation, Science and Enterprise, Junta de Andalucía (P12-CTS-2327) and CIBERNED (CB06/05/1111).

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2014.01.012>.

References

- Alger, S. E., Lau, H., & Fishbein, W. (2012). Slow wave sleep during a daytime nap is necessary for protection from subsequent interference and long-term retention. *Neurobiology of Learning and Memory*, 98, 188–196.
- Antonenko, D., Diekelmann, S., Olsen, C., Born, J., & Mölle, M. (2013). Napping to renew learning capacity: Enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations. *European Journal of Neuroscience*, 37, 1142–1151.
- Atienza, M., Crespo-García, M., & Cantero, J. L. (2011). Semantic congruence enhances memory of episodic associations: Role of theta oscillations. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23, 75–90.
- Axmacher, N., Draguhn, A., Elger, C. E., & Fell, J. (2009). Memory processes during sleep: Beyond the standard consolidation theory. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66, 2285–2297.
- Axmacher, N., Haupt, S., Fernández, G., Elger, C. E., & Fell, J. (2008). The role of sleep in declarative memory consolidation—Direct evidence by intracranial EEG. *Cerebral Cortex*, 18, 500–507.
- Bergmann, T. O., Mölle, M., Diedrichs, J., Born, J., & Siebner, H. R. (2012). Sleep spindle-related reactivation of category-specific cortical regions after learning face-scene associations. *Neuroimage*, 59, 2733–2742.
- Brod, G., Werkle-Bergner, M., & Shing, Y. L. (2013). The influence of prior knowledge on memory: A developmental cognitive neuroscience perspective. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 139.
- Chee, M. W., Tan, J. C., Parimal, S., & Zagorodnov, V. (2010). Sleep deprivation and its effects on object-selective attention. *Neuroimage*, 49, 1903–1910.
- Cirelli, C. (2013). Sleep and synaptic changes. *Current Opinion in Neurobiology*, 23, 841–846.
- Cirelli, C., & Tononi, G. (2008). Is sleep essential? *PLoS Biology*, 6, e216.
- Clemens, Z., Fabo, D., & Halasz, P. (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*, 132, 529–535.
- Colgin, L. L. (2011). Oscillations and hippocampal-prefrontal synchrony. *Current Opinion in Neurobiology*, 21, 467–474.
- Cox, R., Hofman, W. F., & Talamini, L. M. (2012). Involvement of spindles in memory consolidation is slow wave sleep-specific. *Learning & Memory*, 19, 264–267.
- Crespo-García, M., Cantero, J. L., & Atienza, M. (2012). Effects of semantic relatedness on age-related associative memory deficits: The role of theta oscillations. *Neuroimage*, 61, 1235–1248.
- Crespo-García, M., Cantero, J. L., Pomyalov, A., Boccaletti, S., & Atienza, M. (2010). Functional neural networks underlying semantic encoding of associative memories. *Neuroimage*, 50, 1258–1270.
- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial-temporal lobe: A three-component model. *Trends in Cognitive Sciences*, 11, 379–386.
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews. Neuroscience*, 11, 114–126.
- Diekelmann, S., Landolt, H. P., Lahl, O., Born, J., & Wagner, U. (2008). Sleep loss produces false memories. *PLoS One*, 3, e3512.
- Doran, S. M., Van Dongen, H. P., & Dinges, D. F. (2001). Sustained attention performance during sleep deprivation: Evidence of state instability. *Archives Italiennes de Biologie*, 139, 253–267.
- Drosopoulos, S., Schulze, C., Fischer, S., & Born, J. (2007). Sleep's function in the spontaneous recovery and consolidation of memories. *Journal of Experimental Psychology: General*, 136, 169–183.
- Drummond, S. P., Brown, G. G., Gillin, J. C., Stricker, J. L., Wong, E. C., & Buxton, R. B. (2000). Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. *Nature*, 403, 655–657.
- Durmer, J. S., & Dinges, D. F. (2005). Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Seminars in Neurology*, 25, 117–129.
- Ellenbogen, J. M., Hulbert, J. C., Stickgold, R., Dinges, D. F., & Thompson-Schill, S. L. (2006). Interfering with theories of sleep and memory: Sleep, declarative memory, and associative interference. *Current Biology*, 16, 1290–1294.
- Feld, G. B., Wilhelm, I., Ma, Y., Groch, S., Binkowski, F., Mölle, M., & Born, J. (2013). Slow wave sleep induced by GABA agonist tiagabine fails to benefit memory consolidation. *Sleep*, 36, 1317–1326.
- Gais, S., Mölle, M., Helms, K., & Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *Journal of Neuroscience*, 22, 6830–6834.
- Harrison, Y., & Horne, J. A. (2000a). Sleep loss and temporal memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 53, 271–279.

- Harrison, Y., & Horne, J. A. (2000b). The impact of sleep deprivation on decision making: A review. *Journal of Experimental Psychology: Applied*, 6, 236–249.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430, 78–81.
- Jadhav, S. P., Kemere, C., German, P. W., & Frank, L. M. (2012). Awake hippocampal sharp-wave ripples support spatial memory. *Science*, 336, 1454–1458.
- Knoblauch, V., Kräuchi, K., Renz, C., Wirz-Justice, A., & Cajochen, C. (2002). Homeostatic control of slow-wave and spindle frequency activity during human sleep: Effect of differential sleep pressure and brain topography. *Cerebral Cortex*, 12, 1092–1100.
- Marshall, L., & Born, J. (2007). The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends in Cognitive Sciences*, 11, 442–450.
- Mölle, M., Bergmann, T. O., Marshall, L., & Born, J. (2011). Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation: Disparate coalescence and engagement in memory processing. *Sleep*, 34, 1411–1421.
- Mölle, M., Eschenko, O., Gais, S., Sara, S. J., & Born, J. (2009). The influence of learning on sleep slow oscillations and associated spindles and ripples in humans and rats. *European Journal of Neuroscience*, 29, 1071–1081.
- Mölle, M., Marshall, L., Gais, S., & Born, J. (2002). Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. *Journal of Neuroscience*, 22, 10941–10947.
- Mölle, M., Marshall, L., Gais, S., & Born, J. (2004). Learning increases human electroencephalographic coherence during subsequent slow sleep oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 13963–13968.
- Payne, J. D., Tucker, M. A., Ellenbogen, J. M., Wamsley, E. J., Walker, M. P., Schacter, D. L., et al. (2012). Memory for semantically related and unrelated declarative information: The benefit of sleep, the cost of wake. *PLoS One*, 7, e33079.
- Prince, T. M., & Abel, T. (2013). The impact of sleep loss on hippocampal function. *Learning & Memory*, 20, 558–569.
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological Reviews*, 93, 681–766.
- Snodgrass, J. G., & Corwin, J. (1988). Pragmatics of measuring recognition memory: Applications to dementia and amnesia. *Journal of Experimental Psychology: General*, 117, 34–50.
- Staresina, B. P., Gray, J. C., & Davachi, L. (2009). Event congruency enhances episodic memory encoding through semantic elaboration and relational binding. *Cerebral Cortex*, 19, 1198–1207.
- Stickgold, R., & Walker, M. P. (2013). Sleep-dependent memory triage: Evolving generalization through selective processing. *Nature Neuroscience*, 16, 139–145.
- Tamminen, J., Lambon-Ralph, M. A., & Lewis, P. A. (2013). The role of sleep spindles and slow-wave activity in integrating new information in semantic memory. *Journal of Neuroscience*, 33, 15376–15381.
- Tamminen, J., Payne, J. D., Stickgold, R., Wamsley, E. J., & Gaskell, M. G. (2010). Sleep spindle activity is associated with the integration of new memories and existing knowledge. *Journal of Neuroscience*, 30, 14356–14360.
- Thomas, M., Sing, H., Belenky, G., Holcomb, H., Mayberg, H., Dannals, R., Wagner, H., Thorne, D., Popp, K., Rowland, L., Welsh, A., Balwinski, S., & Redmond, D. (2000). Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *Journal of Sleep Research*, 9, 335–352.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, 10, 49–62.
- Tse, D., Takeuchi, T., Takeyama, M., Kajii, Y., Okuno, H., Tohyama, C., et al. (2011). Schema-dependent gene activation and memory encoding in neocortex. *Science*, 333, 891–895.
- van der Werf, Y. D., Altena, E., Schoonheim, M. M., Sanz-Arigita, E. J., Vis, J. C., De Rijke, W., et al. (2009). Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nature Neuroscience*, 12, 122–123.
- van Kesteren, M. T., Beul, S. F., Takashima, A., Henson, R. N., Ruiter, D. J., & Fernández, G. (2013). Differential roles for medial prefrontal and medial temporal cortices in schema-dependent encoding: From congruent to incongruent. *Neuropsychologia*, 51, 2352–2359.
- van Kesteren, M. T., Fernández, G., Norris, D. G., & Hermans, E. J. (2010). Persistent schema-dependent hippocampal-neocortical connectivity during memory encoding and postencoding rest in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 7550–7555.
- van Kesteren, M. T., Ruiter, D. J., Fernández, G., & Henson, R. N. (2012). How schema and novelty augment memory formation. *Trends in Neurosciences*, 35, 211–219.
- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2006). Sleep, memory, and plasticity. *Annual Review of Psychology*, 57, 139–166.
- Wilhelm, I., Diekelmann, S., Molzow, I., Ayoub, A., Mölle, M., & Born, J. (2011). Sleep selectively enhances memory expected to be of future relevance. *Journal of Neuroscience*, 31, 1563–1569.
- Yonelinas, A. P., Kroll, N. E., Dobbins, I., Lazzara, M., & Knight, R. T. (1998). Recollection and familiarity deficits in amnesia: Convergence of remember-know, process dissociation, and receiver operating characteristic data. *Neuropsychologia*, 36, 323–339.
- Yoo, S. S., Hu, P. T., Gujar, N., Jolesz, F. A., & Walker, M. P. (2007). A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nature Neuroscience*, 10, 385–392.
- Zerouali, Y., Jemel, B., & Godbout, R. (2010). The effects of early and late night partial sleep deprivation on automatic and selective attention: An ERP study. *Brain Research*, 1308, 87–99.

